UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO EM

NEUROCIÊNCIAS E BIOLOGIA CELULAR

MAX NAZARENO BARRA FEIO

ESTRESSE OXIDATIVO E TRANSTORNO BIPOLAR

BELÉM - PARÁ

2008

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

MAX NAZARENO BARRA FEIO

ESTRESSE OXIDATIVO E TRANSTORNO BIPOLAR

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Neurociências.
Área de Concentração : Neurociências e Biologia Celular
Orientador : Prof. Dr. José Luiz Martins do Nascimento

Belém – Pará
2008

MAX NAZARENO BARRA FEIO

ESTRESSE OXIDATIVO E TRANSTORNO BIPOLAR

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Neurociências.
Área de Concentração **:** Neurociências e Biologia Celular

Data da Aprovação : 12 / 08 / 2008

Banca Examinadora:

Orientador : ----------
Membro : Prof. José Luiz Martins do Nascimento
Titulação : Doutor
Instituição : Universidade Federal do Pará

Membro : Prof. Manuel da Silva Filho
Titulação : Doutora
Instituição : Universidade Federal do Pará

Membro : Profª Ana Cristina da Costa Martins
Titulação : Doutor
Instituição : Universidade Gama Filho

Membro : Prof. Benedito Paulo Bezerra
Titulação : Doutor
Instituição : Universidade Federal do Pará

Este trabalho é dedicado:

Aos meus queridos pais, **Manoel** e **Argentina** (*in memorian*), pelo amor e dedicação durante tantos anos.

A minha esposa **Claudine** e a meu filho **Thiago** pelo amor e compreensão em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

A Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, ao Hospital Bettina Ferro e Souza e ao Instituto de Ciências Biológicas pela oportunidade deste Mestrado;

Ao professor José Claudio Cordeiro, coordenador da disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará pelo incentivo na realização deste Mestrado;

Um agradecimento especial ao professor José Luiz Martins do Nascimento, orientador desta dissertação, pelo apoio constante, orientações pertinentes e incentivo;

Ao Hospital das Clínicas Gaspar Vianna, em especial ao professor Paulo Sérgio Mazzini, ao professor Benedito Paulo Bezerra, aos médicos plantonistas da Urgência e Emergência, aos residentes de Psiquiatria, a equipe de enfermagem e demais funcionários pela prestimosa ajuda na realização deste estudo;

Ao coordenador Geral da Pós-Graduação professor Claudio Salgado e ao Coordenador do Mestrado, professor Manoel da Silva Filho, nossos agradecimentos especiais;

Ao professor Francisco Palheta pela grande ajuda na coordenação do mestrado e aos demais colegas, pela amizade, colaboração e pelos momentos agradáveis que passamos juntos;

Aos professores dos módulos do Mestrado pelos conhecimentos transmitidos e pelo constante apoio;

Aos professores da Disciplina de Psiquiatria, em especial a professora Silvia Maués, coordenadora da disciplina pela compreensão e constante ajuda;

Ao doutorando Luís Antonio Maués pela importante contribuição na realização dos exames e explicações pertinentes ao assunto;

A bibliotecária do Instituto de Ciências da Saúde, Sra. Vilma Bastos, pela inestimável ajuda;

Aos funcionários da secretaria do programa de pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular;

A doutoranda Barbarela de Matos Marques e a discente Tatiane Cristina Mota, pela ajuda prestada;

Aos indivíduos que participaram do estudo, pela sua colaboração, sem as quais, jamais poderíamos realizar este trabalho;

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Se vi mais longe do que outros, é porque estava apoiado nos ombros de gigantes.

Sir Isaac Newton

SUMÁRIO

RESUMO..... 09

ABSTRACT.....10

LISTA DE FIGURAS.....11

LISTA DE TABELAS 12

LISTA DE ABREVIATURAS.....13

1 INTRODUÇÃO.....16

2 OBJETIVOS..... 18

2.1 GERAL.....18

2.2 ESPECÍFICOS.....18

3 REVISÃO DE LITERATURA.....19

4 METODOLOGIA.....44

4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA.....44

4.2 ANÁLISE ÉTICA..... 44

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....45

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....45

4.5 COLHEITA DE AMOSTRA DE SANGUE.....46

4.6 DOSAGEM DA ATIVIDADE DA ENZIMA CATALASE.....46

4.7 DOSAGEM DA ATIVIDADE DA ENZIMA SUPERÓXIDO DISMUTASE..... 47

4.8 DETERMINAÇÃO DOS TEORES DE GLUTATIONA.....48

4.9 DOSAGEM DOS NÍVEIS DE HOMOCISTEÍNA..... 49

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... 49

5 RESULTADOS.....50

5.1 ANÁLISE DA ATIVIDADE DA CATALASE 50

5.2 ANÁLISE DA ATIVIDADE DA SUPERÓXIDO DISMUTASE.....51

5.3 DOSAGEM DA GLUTATIONA..... 52

5.4 DOSAGEM DA HOMOCISTEÍNA.....54

6 DISCUSSÃO.....60

7 CONCLUSÃO.....67

REFERÊNCIAS..... 68

APÊNDICES.....77

ANEXOS.....83

RESUMO

Este estudo visa contribuir para a melhor compreensão de alguns dos aspectos da etiologia dos transtornos bipolares e elucidar o envolvimento do estresse oxidativo na fisiopatologia desses transtornos. Tem como objetivo principal estudar os biomarcadores do estresse oxidativo nos transtornos bipolares através da análise do sistema antioxidante. A

casuística foi composta de 27 indivíduos, divididos em três grupos, indivíduos saudáveis controle, indivíduos portadores de transtorno bipolar sem tratamento e indivíduos eutímicos em tratamento. Os níveis de glutationa, de homocisteína (Hcy) e a atividade das enzimas catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD) foram determinados e comparados entre os indivíduos participantes nos diferentes grupos. Os resultados mostram que a atividade da enzima CAT e os níveis de glutationa reduzida não demonstraram diferença significativa em relação aos indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento e eutímicos em tratamento, quando comparados ao grupo controle, enquanto que na análise da atividade da SOD observou-se aumento de 40% nos indivíduos do grupo com transtorno bipolar sem tratamento e de 60% nos eutímicos em tratamento em relação ao grupo controle. Os níveis da glutationa oxidada (GSSG) apresentaram diferença significativa, de 37% entre os indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento quando comparado ao controle. A análise dos níveis de glutationa total e da homocisteína não apresentou diferença significante entre os indivíduos dos três grupos estudados. A partir destes resultados pode-se concluir que na patologia deste transtorno, há elevação nos níveis de SOD e GSSG, que são biomarcadores para o estresse oxidativo, evidenciando assim, a participação deste fenômeno no transtorno bipolar.

Palavras-chave: Transtorno Bipolar. Estresse oxidativo. Catalase. Superóxido dismutase. Glutationa. Homocisteína.

ABSTRACT

This paper aims to contribute to a better understanding of the aspects of the etiology of the bipolar disturbs and clear up the role of the oxidative stress in the physiopathology of such disturbs. It has as a main objective the study of the bio-markers of the oxidative stress in the bipolar disturbs through the analysis of the anti-oxidative system. The survey was composed by 27 individuals, divided into 3 groups: Healthy ones as control group; individuals bearing bipolar disturbs without treatment and; euthymic individuals under treatment. The levels of glutathione and homocysteine (Hcy) and the activity of the catalase enzymes (CAT) and superoxide

dismutase (SOD) were determined and these standards were compared amongst the individuals participating in the different groups. The results show that the activity of the CAT enzyme did not show any significant difference as for the individuals with bipolar disturb without treatment and the ones with pharmacologic treatment, when compared to the control group. The analysis of SOD has shown a significant growth in the activity of such enzyme in the group of individuals with bipolar disturb without treatment when compared to the control group, a growth of 40% in the average activity. As for the euthymic individuals under treatment, it was observed when compared to the control group, an average growth of approximately 60%. The oxidated glutathione group (GSSG) has shown a significant difference when compared to the group of individuals with bipolar disturbs without treatment compared to the control group, a growth of approximately 37% when compared to the control group average. As for the analysis of total glutathione and homocysteine, there was no statistically significant difference amongst the three groups. From these results, it is possible to come to the conclusion that, in the pathology of such disturb, there is an elevation in the levels of SOD and GSSG, which are bio-markers to the oxidative stress, pointing out the participation of such a phenomenon in the bipolar disturb.

Key-words: Bipolar disturb; Oxidative stress; Catalase; Superoxide dismutase; Glutathione; Homocysteine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Atividade da enzima catalase em indivíduos saudáveis (controle), em pacientes com transtorno bipolar sem tratamento e em pacientes com transtorno bipolar, eutímicos, em tratamento..... 60

Figura 2 - Atividade da enzima superóxido dismutase em indivíduos saudáveis (controle), em pacientes com transtorno bipolar sem tratamento e em pacientes com transtorno bipolar, eutímicos, em tratamento...61

Figura 3 - Níveis de glutationa nas formas reduzida, oxidada e total em indivíduos saudáveis (controle), em pacientes com transtorno bipolar sem tratamento e em pacientes

com transtorno bipolar, eutímicos, em tratamento.....62

Figura 4 - Níveis de homocisteína, em indivíduos saudáveis (controle), em pacientes com transtorno bipolar sem tratamento e em pacientes com transtorno bipolar, eutímicos, em tratamento.....63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Grupo controle (Indivíduos Saudáveis).....56

Tabela 2 - Pacientes com transtorno bipolar sem tratamento.....57

Tabela 3 - Pacientes com Transtorno Bipolar em Tratamento.....58

Tabela 4 - Valores Individuais, Média e Desvio Padrão (D.P.) da Atividade da Catala Superoxido Dismutase (SOD); Níveis de Glutationa, Reduzida (GSH), Oxidada (GSSG)

Total; e de Homocisteína no controle, em pacientes com transtorno bipolar sem tratamento com tratamento.....59

LISTA DE ABREVIATURAS

aC	antes de cristo
ANOVA	análise de variância
APA	Associação Psiquiátrica Americana
ATP	adenosina trifosfato
BDNF	fator neurotrófico derivado do cérebro
CAT	catalase
CBS	síntese da ß – cistationina

CID – 10	Classificação Internacional de Doenças – 10ª Revisão
c-NOS	enzima NO - sintetase constitutiva
CuZnSOD	superóxido dismutase cobre-zinco dependente
dC	depois de cristo
DNA	ácido desóxidoribonucleico
DSM- IV-TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª revisão
DTNB	ácido 5,5-ditiobis-[2-nitrobenzóico] (ou reagente de Eliman)
ECT	eletrochoque
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
EEGs	eletroencefalogramas
EP-INFO	conjunto de programas de amplo alcance para a construção e tratamento de bases de dados no computador
ERM	espectroscopia por ressonância magnética
EROs	espécies reativas de oxigênio
F^-	fluoreto
GABA	ácido gama-aminobutírico
GSH-Px	glutationa peroxidase
GSH	glutationa reduzida
GSH-Rx	glutationa redutase
GSSG	glutationa oxidada
GST	glutationa transferase
H	hidrogênio
H_2O_2	peróxido de hidrogênio
Hcy	homocisteína
HCLO	ácido hipocloroso
$HOONO^-$	peroxinitrito

HPLC	cromatografia líquida de alta performance
HVA	ácido homovanílico
i-NOS	enzima no-sintetase induzível
ISRS	Inibidor seletivo da recaptação da serotonina
LCS	líquido cerebrospinal
MDA	malondialdeído
MHPG	**3**- metóxi – **4** - hidroxifenilglicol
MnSOD	superóxido dismutase cobre-manganês dependente
MS	metionina
MTHFR	metilenetetrahidrofolato redutase
NAD	Nicotinamida adenina dinucleotídio
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato
NMDA	N – metil- D – aspartato
NO^*	óxido nítrico
OH^{*-}	radical hidroxila
O_2^*	oxigênio singlet
O_2^{*-}	radical superóxido
OMS	Organização Mundial de Saúde
PARP	poli ADP- ribose polimerase
PET	tomografia por emissão de positrons
R^*	radical alquil
REM	sono com movimentos rápidos dos olhos
RFLP	polimorfismo de comprimento por restrição de fragmentos
ROO*	radical peroxil
RSNO	nitrosotiós
SOD	superóxido dismutase
SOE	sem outra especificação

SPECT	tomografia computadorizada por emissão de foto único
TBARs	substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TB	transtorno bipolar
WHO	World Health Organization
µg/g	micrograma por grama
µg/l	micrograma por litro
µM	micromol
µM /l	micromol por litro
5-HIAA	ácido 5-hidroxindolacético

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos do humor são um dos mais prevalentes transtornos mentais e representam um importante problema de saúde pública no mundo, não só pelo sofrimento que causa aos pacientes e aos seus familiares, mas, também, pelo seu elevado grau de incapacitação. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1990, situa-se entre as dez primeiras causas de todas as doenças incapacitantes no mundo (MORENO; MORENO, 2005; ANDREAZZA *et al*, 2007; KAPLAN; SADOCK, 2007).

A importância destes transtornos, também se baseia no fato de que muitos pacientes não recebem tratamento adequado, ora porque devido as características da própria doença, no

geral, os pacientes não procuram tratamento, ora se procuram ajuda, muitos médicos não estão aptos a fazer o diagnóstico nas fases precoces do transtorno e em conseqüência os pacientes não recebem tratamento adequado. Segundo estudos da OMS em 1990, em Países desenvolvidos, apenas 35% dos pacientes com transtorno bipolar são tratados, esse número diminui para 15% na América Latina e Caribe e para 5% na África Subseariana (MORENO; MORENO, 2005 ; KAPLAN; SADOCK, 2007).

Uma outra situação que dificulta a abordagem dos transtornos do humor, além da problemática de seu diagnóstico precoce, é o esclarecimento de sua etiologia, que apesar da grande quantidade de estudos sobre a mesma, ainda não há uma conclusão definitiva a esse respeito. Acredita-se que vários fatores possam estar envolvidos (fatores biológicos, genéticos e psicossociais), sendo por isso classificado como um transtorno de etiologia complexa. (KAPLAN ; SADOCK, 1999; MORENO ; MORENO, 2005; BEAR, 2006; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Na literatura mundial, publicações recentes tentam esclarecer o papel do estresse oxidativo na fisiopatologia de várias doenças, como por exemplo doença coronária, doenças crônico-degenerativas e em alguns transtornos mentais, tipo esquizofrenia e os transtornos mentais orgânicos. (KULOGLU *et al*, 2002; ATMACA, 2005). Nesse contexto, várias pesquisas estão sendo desenvolvidas em várias partes do mundo, não só no intuito do esclarecimento da etiologia do transtorno bipolar, assim como também da descoberta de marcadores biológicos, que sejam característicos desses transtornos, e que possam ajudar no entendimento da fisiopatologia, no diagnóstico, na evolução da doença e estabelecimento de tratamentos mais adequados. (KAPLAN ; SADOCK, 1999; MORENO ; MORENO, 2005; BEAR, 2006; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Levando-se em consideração todos esses fatores e também no intuito de um melhor entendimento e esclarecimento dos mecanismos celulares envolvidos no transtorno bipolar, foi elaborado o presente estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar o comportamento do sistema antioxidante no transtorno bipolar.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

a) Determinar a atividade da enzima Superóxido Dismutase (SOD) e Catalase (CAT) no sangue de pacientes portadores de transtorno bipolar, sem tratamento e com tratamento, nas fases de mania e/ou de depressão e comparar com os indivíduos saudáveis do grupo controle.

b) Determinar os teores de Glutationa e de Homocisteína no sangue de pacientes portadores de transtorno bipolar sem tratamento e com tratamento, nas fases de mania e/ou de depressão e comparar com os indivíduos saudáveis do grupo controle.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Atualmente, existe um conhecimento maior sobre os transtornos do humor por parte da população em geral e dos profissionais de saúde em particular, sobre os vários tipos de transtornos que compõem este grupo, da sua classificação, do seu conceito, de seu quadro clínico, e seus fatores etiológicos, que apesar de não serem conclusivos apontam caminhos para seu melhor esclarecimento. Historicamente estes transtornos já eram relatados desde a antiguidade, o que é hoje descrito como transtorno do humor já apareciam em muitos documentos antigos, como exemplo, pode ser citado a descrição no velho testamento, a história de personagens como o rei Saul, que descreve uma síndrome depressiva, assim como a história do suicídio de Ájax na Ilíada de Homero. Hipócrates, 400 a.C, utilizou os termos mania e melancolia para descrever transtornos mentais. O médico romano Celsius em 30 d.C, em sua obra *De re medicina*, descreveu a melancolia (do grego melan – “negra” – e chole- “bile”) como uma depressão causada pela bile negra (MORENO ; MORENO, 2005; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Jules Falret, em 1854, descreveu a condição denominada folie circulaire (pacientes com estado de humor alternante de depressão e mania). Em 1882, Karl Kahlbaum, utilizou o termo ciclotimia e considerou mania e depressão como estágios da mesma doença. Em 1889, Emil Kraepelin, descreveu a psicose maníaco-depressiva (KAPLAN ; SADOCK, 1999; MORENO ; MORENO, 2005; KAPLAN ; SADOCK, 2007). Em 1979, Karl Leonhard, propôs os termos transtorno bipolar para pacientes com história de mania ou hipomania alternando com quadro de depressão e transtorno unipolar para pacientes que só apresentavam quadros depressivos (MORENO ; MORENO, 2005; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Nos últimos tempos tem sido introduzido o conceito de espectro bipolar, baseado em vários fatores como os avanços clínicos, epidemiológicos e terapêuticos, que estimularam uma melhor definição de conceito do transtorno bipolar (TB), a divulgação de que existe uma elevada prevalência de TB, e o reconhecimento de que muitos pacientes diagnosticados anteriormente como esquizofrênicos, na verdade apresentavam TB e por esse motivo não tiveram a chance de receber um tratamento adequado, assim como também, a divulgação da alta prevalência de transtorno bipolar. Todos esses fatos levaram a uma abordagem dimensional dos transtornos do humor bipolar, que permitiu a visão de um espectro. Assim, além das formas clássicas do transtorno bipolar ou que preenchem “critérios operacionais”, nas manifestações clínicas do espectro bipolar, podem estar presentes as condições consideradas mais leves como distimias, hipertimias e ciclotimias, e até os aspectos temperamentais como precursores dos TB ou predisponentes das formas clínicas (MORENO; MORENO, 2005, KAPLAN; SADOCK, 2007).

Nos dias atuais, apesar da idéia de espectro bipolar, o conceito aceito de transtorno do humor bipolar, é de um transtorno que evolui em fases bem características, em que as alterações do humor (Diminuição- depressão, ou exaltação – hipomania ou mania) são as principais alterações psicopatológicas e com outras perturbações associadas (alterações cognitivas, do comportamento, do pensamento, com ou sem alterações da sensopercepção, do sono, libido, etc...), caracterizando um quadro clínico, de etiologia complexa, de evolução crônica e de prognóstico reservados (ANDREAZZA *et al*, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007; FU-I, 2007).

Os transtornos do humor podem ser classificados segundo os critérios do Manual

Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais- 4ª edição - texto revisado (DSM - IV-TR) da Associação Psiquiátrica Americana (APA) ou segundo os critérios da Classificação Internacional de Doenças – 10ª revisão - (CID-10) conforme descrito abaixo: (WHO, 1993; GULARTE, 2003; MORENO; MORENO, 2005; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

1) CLASSIFICAÇÃO AMERICANA (DSM - IV - TR)

TRANSTORNOS DO HUMOR

- **Transtornos depressivos**
- Transtorno Depressivo Maior – episódio único e episódios recorrentes
- Transtornos Distímicos
- Transtornos Depressivos sem outra especificação (SOE)

- **Transtornos Bipolares**
- Transtorno Bipolar I
  - Episódio Maníaco único
  - Episódio mais recente: Maníaco/Hipomaníaco/Misto/Depressivo
- Transtorno Bipolar II
  - Episódio atual ou mais recente: Hipomaníaco ou Depressivo
- Transtorno Ciclotímico
- Transtorno Bipolar SOE

- **Transtorno do humor devido uma condição Médica Geral**
- **Transtorno do humor induzido por substâncias**
- **Transtorno do humor SOE**

2) CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS –10ª Revisão (CID – 10)

TRANSTORNOS DO HUMOR

- **Episódio Maníaco**
  - Hipomania
  - Mania sem sintomas psicóticos

- Mania com sintomas psicóticos

- **Episódio Depressivo**

- Episódio depressivo leve
- Episódio depressivo moderado
- Episódio depressivo grave com ou sem sintomas psicóticos

- **Transtorno Afetivo Bipolar**

- Episódio atual hipomaníaco
- Episódio atual maníaco sem sintomas psicótico
- Episódio atual maníaco com sintomas psicóticos
- Episódio atual depressivo leve ou moderado
- Episódio atual depressivo grave sem ou com sintomas psicóticos
- Episódio atual misto
- Transtorno afetivo bipolar atualmente em remissão
- Outros transtornos afetivo bipolar

- **Transtorno Depressivo Recorrente**

- Episódio atual leve ou moderado
- Episódio atual grave sem ou com sintomas psicóticos
- Transtorno depressivo recorrente, atualmente em remissão.
- Outros transtornos depressivos recorrentes

- **Transtorno Persistente do Humor**

- Ciclotimia
- Distimia

- **Outros Transtornos do Humor**

- **Transtornos do Humor não Especificado**

Outro aspecto relevante no transtorno do humor bipolar é o relacionado a sua sintomatologia, não só porque através da mesma pode-se chegar a seu diagnóstico, avaliar seu grau de incapacitação (não só à nível familiar, como no trabalho, no convívio social), como também diagnosticar tendência suicida. As pessoas que são portadoras desse transtorno apresentam sintomatologia que evoluem em fases alternando períodos em que há elevação do humor e das atividades em geral (que podem durar vários meses) com fases em que ocorre diminuição do humor e das atividades em geral, havendo obrigatoriedade de períodos assintomáticos entre ambas as fases, para caracterização de episódios diferentes (WHO, 1993; WHO, 1998; GULARTE, 2003; CHENIAUX, 2005; MORENO ; MORENO, 2005; FU-I, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Nas fases de mania além da elevação do humor básico, ocorrem alterações de outras funções como: pensamento acelerado com ou sem fugas de idéias, pressão para falar muito, sensação de energia aumentada, hiperatividade, diminuição do sono, perda das inibições sociais, aumento da libido, alteração da atenção, auto-estima elevada, idéia super otimista, envolvimento em esquemas extravagantes (gastos excessivos, doações de bens e etc...) e agressividade, podendo se associar a esse quadro, sintomas psicóticos exemplificados por delírio de grandeza, delírio de perseguição e alucinações. A duração dessa fase deve ser no mínimo de uma semana e deve ser grave o suficiente para provocar alterações tanto no trabalho como sociais. Em alguns casos não observamos a fase de mania clássica, ao invés disso o paciente apresenta o que denominamos de hipomania, ou seja, a sintomatologia da fase de mania, mas com menor intensidade dos sintomas descritos acima e com duração máxima de 2 – 4 dias (WHO, 1993; WHO, 1998; GULARTE, 2003; CHENIAUX, 2005; MORENO; MORENO, 2005; KAPLAN; SADOCK, 2007).

Nas fases de depressão além do humor deprimido, há perda do interesse e do prazer, energia reduzida levando a fatigabilidade aumentada, cansaço aos menores esforços, concentração e atenção reduzidas, idéias de culpa e inutilidade, visão desolada e pessimista do futuro, idéias auto - lesivas e de suicídio, sono perturbado, apetite diminuído, perda de peso, diminuição da libido, podendo também se associar a essa sintomatologia sintomas psicóticos como delírios de pecado, de pobreza ou de desastres iminentes, pelos quais os pacientes se sentem responsáveis; apresentam também alucinações auditivas (vozes difamatórias ou acusativas) e alucinações olfativas. Essas fases devem ter período de duração de no mínimo

duas semanas (WHO, 1993; WHO, 1998; GULARTE, 2003; CHENIAUX, 2005; MORENO; MORENO, 2005; KAPLAN e SADOCK, 2007).

Outro aspecto relevante na abordagem dos transtornos do humor e em particular do transtorno bipolar é a sua epidemiologia, pois, através do estudo da mesma a população em geral e os profissionais de saúde que lidam com pessoas portadoras desses transtornos adquirem conhecimento da importância dos mesmos, do grau em que a população é afetada por esse transtorno, podendo assim traçar estratégias de saúde pública e alocar recursos para assistência e pesquisa neste campo. Em relação a incidência e a prevalência desses transtornos do humor, observa-se que o transtorno depressivo maior é uma condição praticamente comum, com uma prevalência durante a vida de 15%, e talvez até de 25% nas mulheres. A incidência desse transtorno é de 10% entre pacientes em atenção primária e 15% naqueles hospitalizados. O transtorno bipolar I é menos comum do que o transtorno depressivo maior, com uma prevalência durante a vida de 1%, semelhante a taxa da esquizofrenia, porém se for levado em consideração o conceito de espectro bipolar, são observadas taxas mais elevadas, em torno de 3% a 10,9% (ANDREAZZA *et al*, 2007b; MORENO ; MORENO, 2005; FU-I, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Em relação a idade, o inicio do transtorno bipolar I ocorre mais cedo do que o do transtorno depressivo maior. A idade de início do primeiro, vai da infância (desde os 5 ou 6 anos), até 50 anos ou mesmo mais tarde em casos raros, com uma idade média de 30 anos. A idade média de início do transtorno depressivo maior é de 40 anos, com 50% de todos os pacientes tendo início entre 20 e 50 anos (FU-I, 2007; KAPLAN; SADOCK, 2007).

Quanto ao sexo, uma observação quase universal, independente de País ou cultura, é o da prevalência duas vezes maior em mulheres do que em homens, em relação aos transtornos depressivos maior. Em contraste, o transtorno bipolar I tem uma prevalência igual entre homens e mulheres. Os episódios maníacos são mais comuns em homens e os depressivos em mulheres (MORENO ; MORENO, 2005; FU-I, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

O transtorno depressivo maior ocorre com mais freqüência em pessoas sem relacionamentos interpessoais íntimos ou que são divorciadas ou separadas. O transtorno bipolar I é mais comum entre pessoas divorciadas ou solteiras do que entre casadas, mas essa diferença pode refletir um início mais precoce e a discórdia conjugal resultante característica

desse transtorno (MORENO ; MORENO, 2005; FU-I, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Em relação aos fatores socioculturais não foi encontrado correlação entre o estado socioeconômico e o transtorno depressivo maior. Uma incidência mais alta do que a média do transtorno bipolar I é identificada entre pessoas de grupo socioeconômico mais alto. O transtorno bipolar é mais recorrente entre pessoas que não concluíram o ensino médio do que as que concluiram, o que também pode refletir a idade relativamente precoce do início do transtorno (MORENO ; MORENO, 2005; FU-I, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Quanto ao diagnóstico de pacientes com transtorno bipolar, o mesmo difere em vários aspectos daqueles pacientes com doença física. Um dos principais motivos é de que apesar dos grandes avanços em campos como a neuroimagem, a biologia molecular e a genética, o conhecimento à respeito das causas da maioria dos transtornos psiquiátricos permanece primitivo e incompleto. Portanto, não é provável que se obtenha um diagnóstico com base na etiologia da doença. Outra diferença é que a psiquiatria não dispõe de critérios externos de validação. Existem poucos marcadores independentes, como teste de laboratório, para confirmar ou refutar um diagnóstico inicial. O diagnóstico, portanto, é feito através da fenomenologia descritiva, essa área descreve o que se apreende pelos sentidos (ex: aquilo que é visto ou ouvido diretamente), ao contrário do que é interpretado ou inferido. Para Carol Sonenreich (1979);“doença mental é quando encontramos distúrbios psíquicos que podem ser relacionados a uma alteração das funções do sistema nervoso, e para a pessoa representam perda da liberdade de escolher seus pensamentos, afetos, suas ações, tentamos fazer um raciocínio médico e falamos de doença mental”. A avaliação psiquiátrica compreende duas partes: na primeira temos a história psiquiátrica, médica geral, familiar e pessoal, na segunda realizamos a avaliação do estado mental (funcionamento emocional e cognitivo do paciente de forma sistemática no momento em que a entrevista está sendo conduzida). (MORENO; MORENO, 2005; FU-I, 2007; KAPLAN; SADOCK, 2007).

O tratamento do transtorno do humor bipolar, de um modo geral, visa garantir a segurança do paciente e um plano que trate não só os sintomas imediatos, mas também contribua para o bem estar futuro do paciente. Para alcançar esses objetivos, utiliza-se de farmacoterapia, psicoterapia orientada para o paciente, apoio familiar e abordagens que reduzam o número e a gravidade dos estresses (haja visto que, acontecimentos estressantes da vida também se associam a aumento das taxas de recaída). Esse tratamento pode ser

realizado a nível ambulatorial ou hospitalar (MORENO ; MORENO, 2005; FU-I, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

A maioria dos psiquiatras clínicos e pesquisadores acreditam que a combinação de psicoterapia com farmacoterapia é o tratamento mais eficiente para os transtornos do humor bipolar (KAPLAN; SADOCK, 1999; FU-I, 2007; KAPLAN; SADOCK, 2007).

As psicoterapias mais utilizadas no tratamento desse transtorno são: psicoterapia cognitiva, psicoterapia interpessoal, psicoterapia comportamental e psicoterapia de orientação psicanalista (KAPLAN; SADOCK, 2007; FU-I, 2007).

Em relação a farmacoterapia os fármacos mais utilizados são:

- Nos episódios de mania ou hipomania → lítio, divalproato, carbamazepina, topiramato, gabapentina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina, rivotril, haloperidol e risperidona (MORENO; MORENO, 2005; OLIVEIRA; SENA, 2006; KAPLAN; SADOCK, 2007; FU-I, 2007).

- Nos episódios de depressão → antidepressivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina, clormipramina e etc...), inibidores seletivos da recaptação da serotonina - ISRS (sertralina, fluoxetina, paroxetina, citalopram e etc...), inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (venlafaxina, duloxetina, mirtazapina) (MORENO; MORENO, 2005; OLIVEIRA; SENA, 2006; FU-I, 2007; KAPLAN; SADOCK, 2007).

Alguns autores preconizam a utilização do eletrochoque (ECT) tanto nos episódios graves de mania quanto nos episódios graves de depressão, se os tratamentos convencionais não surtirem os resultados esperados (KAPLAN e SADOCK, 1999; MORENO ; MORENO, 2005; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Após essa visão geral sobre os transtornos bipolares focalizaremos alguns conceitos e estudos sobre a etiologia destes transtornos que é o objeto de nosso estudo. Um dos aspectos mais importantes nas abordagens do transtornos do humor e em particular dos transtornos bipolares é o relacionado a etiologia dos mesmos, que tem sido objeto de estudo há muito tempo, e cujo entendimento tem passado por vários estágio de conhecimento, ao longo dos tempos. Desde a antiguidade até o início do século XX, os avanços na compreensão da etiologia do transtorno do humor, de um modo geral, envolveram mudanças conceituais de

explicações sobrenaturais para naturalistas, de teorias unitárias e reducionistas sobre as causas, para teorias pluralistas e do dualismo para a psicobiologia. O conhecimento dessa evolução nos conceitos à respeito das causas do transtorno do humor, fornecem uma base para o exame dos modelos desenvolvidos no final do século XX e no início do século XXI (MORENO ; MORENO, 2005; KAPLAN ; SADOCK, 1999; FU-I, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Atualmente, a compreensão sobre as causas etiológicas do transtorno do humor, é de que esses transtornos estão incluídos no modelo das chamadas doenças complexas como a diabetes ou a hipertensão arterial, em que vários fatores estão envolvidos, entre os quais podem ser citados os fatores genéticos, biológicos e psicossociais. Existe a hipótese de que fatores etiológicos, psicológicos e biológicos convergem para déficits reversíveis nos substratos diencefálicos de prazer e recompensa (KAPLAN ; SADOCK, 1999; BEAR, 2006; MORENO ; MORENO, 2005; KAPLAN ; SADOCK, 1999; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Autores como BEAR, 2006; KAPLAN; SADOK, 2007; KAPCZINSKI, 2007 nos últimos tempos têm direcionado seus esforços no sentido de entender e explicar uma possível integração entre os fatores genéticos, biológicos e psicossociais, responsáveis pela complexa etiologia dos transtornos mentais e do transtorno do humor em particular. Colocam em suas argumentações, dados de pesquisas e conceitos teóricos acumulados nos últimos anos. Kaplan (2007) por exemplo, reporta que os fatores ambientais estressantes, são muito mais importantes nos primeiros episódios do transtornos do humor, que nos subsequentes. Kaplan(2007) e Robert Post (2007), relacionam o conceito de sensibilização (Kindling), entendido como um processo eletrofisológico em que repetidos estímulos subliminares de um neurônio acabam por gerar um potencial de ação e/ou desgaste, ou toxicidade decorrente dos próprios episódios, como um importante fator na fisiopatologia dos transtornos do humor (levantam a hipótese que a “memória” dos episódios, estaria contida no sistema nervoso, repetidos estímulos subliminares geraria potenciais de ação, provocando desgaste nesse tecido o que altera o substrato neural, produzindo vulnerabilidade a novos episódios e facilitando o aparecimento de síndromes secundárias, como as comorbidades). Outros conceitos, em que os autores se baseiam para esses estudos são os de homeostase de Claude Bernard e o conceito de alostase introduzido por Bruce McEwen e colaboradores, 2007 (alostase é a “estabilidade através da mudança”, por exemplo, na reação ao estresse psíquico crônico – a cada episódio estressante, é colocado em ação a reação de luta e fuga – em que

haveria ganhos a curto prazo, porém, a longo prazo ocorreria um desgaste, representado pela diminuição do sistema imune, aumento dos mediadores inflamatórios e estresse oxidativo). A esse desgaste McEwen chamou de “carga alostática”. (KAPLAN; SADOCK, 2007; KAPCZINSKI, 2007; McEWEN, 2007; POST, 2007).

Kapczinsk (2007) em publicação recente, sintetizando os conceitos de vários autores e em uma visão ecológica da interação do sistema nervoso, com a pressão ambiental, valoriza o modelo de pesquisa, em que a carga alostática corresponde a “memória”, onde estão contidos os episódios prévios, e soma-se a essa “memória”, os estressores psicossociais e os desgastes produzidos pelo uso de substancias ilícitas. Neste modelo, os episódios do humor, seriam momentos, em que a carga alostática teria um aumento brusco, e parte de suas consequências deletérias, ficariam armazenadas na forma de um desgaste do substrato neural. Desse modo, estressores psicossociais, produziriam instabilidade do humor, que colocaria em ação mediadores da alostase (por exemplo estresse oxidativo, alterações no ácido desóxidoribonucleico (DNA), aumento do fator de necrose tumoral alfa e diminuição do fator neurotrófico derivado do cérebro), que por sua vez trariam efeitos negativos no sistema nervoso, aumentando sua vulnerabilidade ao estresse (que o autor chamou de “ciclo de carga alostática”). O autor finaliza, referindo que as implicações conceituais mais importantes dessa linha de raciocínio, é que a profilaxia dos episódios, passa a ter importância não somente para a melhoria da qualidade de vida desses indivíduos, mas também, para a prevenção da emergência de um declínio cognitivo, e de aparecimento de comorbidades, advindas dos transtornos bipolares, e que um tratamento mais adequado poderia retardar a deterioração da saúde física dessas pessoas. Uma outra implicação clínica potencial é de que o uso de medicações que auxiliem na prevenção dessas alterações celulares descritas, seja alvo de pesquisas, para o desenvolvimento de novas terapêuticas para os transtornos bipolares.

Na abordagem dos fatores etiológicos dos transtornos bipolares, os estudos genético-epidemiológicos têm demonstrado a participação do componente genético no desenvolvimento desse transtorno. Os resultados encontrados, afastam um modelo de transmissão mendeliana, no qual apenas um gene seria responsável pelo surgimento do quadro, pelo contrário, pensa-se que vários genes possam estar envolvidos, que interagem com fatores de risco ambiental, produzindo um fenótipo final, isto é, um transtorno mental. A ação do meio ambiente sobre estas condições biológicas produziria a expressão e a caracterização do fenótipo (KAPLAN ; SADOCK, 1999; ANDREASEN, 2005; MORENO ; MORENO, 2005; FU-I, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Alguns estudos apóiam a influência dos componentes genéticos na transmissão dos transtornos do humor:

1) Estudos de famílias – têm evidenciado que parentes de 1º grau de uma pessoa doente de transtorno bipolar I apresentam 8 a 18 vezes mais probabilidade do que os parentes de 1º grau de indivíduos controle de vir a ter transtorno bipolar I. A hereditariedade do transtorno bipolar I, também é evidente pelo fato de cerca de 50% de todos os pacientes com transtorno bipolar I, apresentarem pelo menos um parente com transtorno do humor, em geral transtorno depressivo maior. Se um dos pais tem transtorno bipolar I há 25% de chance de que qualquer filho venha a ter um transtorno do humor; se ambos os pais tem o transtorno bipolar I a chance aumenta para 50 a 75% (KAPLAN ; SADOCK, 1999; MORENO ; MORENO, 2005 ; FU-I, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

2) Estudos de adoção – esses estudos mostraram que os filhos biológicos de pais afetados por transtorno bipolar I permanecem com risco aumentado de transtorno do humor, mesmo quando são criados em famílias adotivas não-afetadas (MORENO ; MORENO, 2005; FU-I, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

3) Estudos de gêmeos – mostram uma taxa de concordância para transtorno bipolar I em gêmeos monozigóticos de 35 a 90%, dependendo do estudo em particular. As taxas de concordância para gêmeos dizigóticos são de 5% a 25% para o transtorno bipolar I (MORENO ; MORENO, 2005; FU-I, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

4) Estudos de ligação – a disponibilidade de técnicas modernas de biologia molecular incluindo polimorfismo de comprimento por restrição de fragmentos (RFLP) levou a muitos estudos que relataram, replicaram ou deixaram de replicar várias associações entre genes específicos ou marcadores de genes e transtorno do humor. Até o momento nenhuma associação genética foi replicada de forma consistente. As associações entre os transtornos do humor, em especial o transtorno bipolar I, e marcadores genéticos foram relatados para os cromossomos 5, 11, 18 e X (MORENO ; MORENO, 2005; FU-I, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Em relação aos fatores etiológicos psicossociais, há um entendimento geral de que

acontecimentos na vida e estresses ambientais representam fatos importantes na composição destes fatores. Há uma observação clínica antiga, e que persiste até os dias atuais, de que os acontecimentos estressantes da vida que precedem o primeiro episódio de transtorno do humor (tanto para os transtorno depressivo, como para o bipolar), são mais deletérios do que os que precedem os episódios subseqüentes. Uma das teorias propostas para esta observação é de que o estresse psicológico que acompanha o primeiro episódio leva a modificações duradouras na biologia do cérebro. Essas modificações podem alterar os estados funcionais de vários neurotransmissores e os sistemas intraneuronais de sinalização, modificações que podem até incluir a perda de neurônios e a redução excessiva de contato sináptico ((MORENO ; MORENO, 2005; KAPCZINSKI, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Existem várias teorias psicológicas que tentam explicar a origem dos fenômenos psicopatológicos dos transtornos do humor bipolar, entre as quais citamos: 1) Teoria psicanalítica que tem como denominador comum, a influência formadora da experiência precoce, tal como é dinamicamente moldada pelas estruturas mentais emergentes durante o desenvolvimento emocional. 2) As abordagens comportamentais que enfocam o impacto patogênico do contexto ambiental na produção dos sintomas. 3) As abordagens cognitivas, que tem parentesco com a tradição comportamental, que reconhece que estilos negativos de pensamentos devem intermediar estresses próximos e experiências remotas. As três escolas (psicanalíticas, cognitivas e comportamentais) enfatizam construtos psicológicos que explicam a origem dos transtornos do humor (KAPLAN ; SADOCK, 1999; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Um dos mais importantes fatores na etiologia dos transtornos do humor, são os componentes biológicos, que embora dificultado pela inacessibilidade direta em humanos da complexa fisiologia dos centros límbicos diencefálicos na conduta emocional, muito se descobriu pela pesquisa em animais. O córtex límbico está ligado tanto ao neocórtex, que auxilia nas funções simbólicas superiores, quanto ao mesencéfalo e centros cerebrais inferiores, que estão envolvidos no controle autônomo, produção hormonal, sono e vigília (KAPLAN ; SADOCK, 1999; MORENO ; MORENO, 2005 ; FU-I, 2007).

Outros dados empíricos reforçam a importância dos fatores biológicos na etiologia desses transtornos: o conhecimento de que medicamentos que reduzem as concentrações de dopamina (ex. a reserpina) e as doenças que também produzem esse efeito de diminuição (ex: a doença de Parkinson) estão associadas a sintomas depressivos. Em contraste,

medicamentos que aumentam a concentração de dopamina (a tirosina, a anfetamina e a bupropiona) reduzem os sintomas depressivos. Alia-se a estes conhecimentos, informações de que outras substâncias podem reverter sintomas do transtorno depressivo maior, assim como, do transtorno bipolar (KAPLAN SADOCK, 1999; MORENO ; MORENO, 2005; FU-I, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Ultimamente a neurociências vem entendendo, que o comportamento humano é produto da atividade do cérebro, e que o cérebro é o produto de dois fatores que interagem: a hereditariedade e o ambiente. Nos transtornos mentais apesar de suas causas ainda permanecerem desconhecidas, é seguro afirmar que as raízes destas doenças encontram-se em alterações na anatomia, na química e na função do cérebro (BEAR, 2006).

Uma das linhas de pesquisas mais promissoras em relação ao papel dos fatores biológicos na etiologia dos transtornos do humor, é a que se refere as aminas biogênicas. Vários estudos ainda que inconclusivos relatam as anormalidades nos metabólitos das aminas biogênicas – como o ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA), o ácido homovanílico (HVA) e o 3-metóxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) – no sangue, na urina e no líquido cerebrospinal (LCS) de pacientes com transtorno do humor. Os dados acima citados são bastante consistentes com a hipótese de que esses transtornos possam estar associados com alterações na regulação das aminas biogênicas. Destas, a norepinefrina e a serotonina, são os dois neurotransmissores mais implicados na fisiopatologia dos transtornos do humor (KAPLAN ; SADOCK, 1999; MORENO ; MORENO, 2005; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Além dessas duas aminas, a dopamina pode estar envolvida na fisiopatologia dos transtornos do humor, havendo dados que sugerem que sua atividade esteja reduzida na depressão e aumentada na mania. Duas teorias recentes relacionando a dopamina a depressão, são de que a via mesolímbica da dopamina possa estar alterada e que seus receptores D_1 podem estar hipoativos na depressão (MORENO ; MORENO, 2005; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Outros fatores neuroquímicos, podem estar envolvidos na fisiopatologia dos transtornos do humor, apesar dos dados não serem conclusivos. Dentre esses fatores podemos citar: os aminoácidos neurotransmissores – ex: ácido y-aminobutírico (GABA) e os peptídios neuroativos (vasopressina e os opióides). Alguns investigadores sugerem que os sistemas de

segundos-mensageiros (como o da adenilciclase, o do fosfatidil-inositol e a regulação do cálcio) também podem ser importantes. Têm surgido evidências de que medicamentos que antagonizam os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) tem efeitos antidepressivos (MORENO ; MORENO, 2005; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

A regulação neuroendócrina tem sido referida como de grande importância nos transtornos do humor. O hipotálamo é central na regulação dos eixos neuroendócrino e ele próprio recebe muitas estimulações neuronais que utilizam as aminas biogênicas neurotransmissoras. Várias alterações neuroendócrinas foram relatadas em pacientes com transtorno do humor. Embora seja teoricamente possível o envolvimento de uma alteração particular de um eixo neuroendócrino na causa de um transtorno do humor, as alterações refletem com mais probabilidade um distúrbio cerebral subjacente fundamental. Os principais eixos neuroendócrinos de interesse nos transtornos do humor são os eixos das adrenais, da tireóide e do hormônio do crescimento (MORENO ; MORENO, 2005; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Outra alteração importante nos transtornos do humor é relacionada ao sono – insônia inicial e terminal, despertares múltiplos e hipersonia – que são sintomas clássicos e comuns da depressão, assim como, uma redução percebida da necessidade de sono é um sintoma característico da mania. A muito já é conhecido que o eletroencefalograma (EEG) de muitos pacientes deprimidos exibem anormalidades como: atraso no início do sono, redução da latência do sono com movimentos rápidos dos olhos (REM), um primeiro período REM mais longo e sono delta anormal. Existe também nos transtornos do humor, uma anormalidade na arquitetura do sono e as melhoras dos transtornos associada a privação do sono, levaram a teoria de que os transtornos do humor refletem uma regulação anormal dos rítmos circadianos (MORENO ; MORENO , 2005; KAPLAN SADOCK, 2007).

Nas abordagens dos aspectos eletrofisiológicos do cérebro, Os estudos de KAPLAN; SADOCK, 2007; KAPCZINSKI, 2007, sugerem a existência de um processo eletrofisiológico especial, em que repetidos estímulos subliminares de um neurônio acabam por gerar um potencial de ação. No nível do tecido, o estímulo repetido de uma área do cérebro leva a uma convulsão. A observação clínica que anticonvulsivantes (ex: carbamazepina e ácido valpróico) são úteis no tratamento de um transtorno do humor, em especial o transtorno bipolar I, levou a teoria de que a fisiopatologia dos transtornos do humor, pode envolver repetidos estímulos

subliminares dos lobos temporais. Isto nunca foi demonstrado de forma convincente em humanos, e os efeitos benéficos dos anticonvulsivantes no transtorno do humor bipolar, pode também decorrer de modificações eletroquímicas não relacionadas a epilepsia (KAPCZINSKI, 2007; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Os estudos de MORENO; MORENO, 2005; KAPLAN; SADOCK, 2007. referem, que ocorrem alterações do fluxo sanguíneo cerebral nos transtornos do humor, detectadas através de tomografia por emissão de positrons (PET), ou tomografia computadorizada por emissão de foto único (SPECT). Mais da metade destes estudos, demonstram que ocorre redução do fluxo sanguíneo afetando o córtex cerebral em geral e áreas corticais frontais em particular, nos transtornos depressivos. Constataram também, aumentos dependentes do estado no córtex, nos gânglios da base, no tálamo medial e na amígdala. Segundo estes autores, tanto os sintomas como os achados de pesquisas biológicas, apóiam a hipótese de que, os transtornos do humor envolvam patologia do sistema límbico, dos gânglios da base, e do hipotálamo e referem que são necessários mais estudos para esclarecimento destes achados (MORENO ; MORENO, 2005; KAPLAN ; SADOCK, 2007).

Atualmente, existem outras linhas de pesquisas em desenvolvimento em várias partes do mundo, ainda na busca de esclarecimentos dos fatores biológicos, como causas etiológicas dos transtornos mentais. Vários estudos têm demonstrado que a homocisteína (Hcy) é um importante fator de risco independente para várias doenças, entre as quais podemos citar as doenças coronárias, cerebrovasculares, vasculares periféricas, defeitos do tubo neural em recém-nascidos, demência vascular e doença de Alzheimer, outros estudos relacionam deficit cognitivo, transtorno bipolar e nível sanguíneo elevado de Hcy em relação ao controle (DITTIMANN *et al,* 2007; FONSECA *et al*, 2007).

A Homocisteína é um metabólito normal do aminoácido essencial metionina, sendo estruturalmente muito semelhante a cisteína. Toda a Hcy no corpo humano é derivada de metionina, das proteínas de plantas e animais. O metabolismo da Hcy é realizado pelos vários co-fatores do complexo B, folatos, e as vitaminas B2, B6 e B12, que são usadas na via de remetilação; a vitamina B6 é usada na via de transsulfuração. Deficiência de folato, vitamina B6 ou B12 pode levar à descompensação do metabolismo da Hcy e a hiper-homocisteinemia. Adicionalmente mutação no código genético para a metilenetetrahidrofolato redutase (MTHFR), síntese da metionina (MS) e síntese da ß-cistationina (CBS) também pode produzir hiper-

homocisteinemia. Indivíduos que exibem dois alelos defeituosos idênticos podem ter pouca ou nenhuma atividade enzimática para CBS, isto pode resultar em severa hiper-homocisteinemia e a doença rara conhecida como homocisteinúria (LEVINE *et al*, 2003; OSHER *et al*, 2004; SACHDEV, 2004; DITTIMANN *et al*, 2007).

Os limites aceitáveis de Hcy plasmática total variam de 5 a 15 µmol/L. Os aumentos nos níveis de Hcy podem ser leves (15-30 µmol/L), moderados (31-100 µmol/L) ou graves (>100 µmol/L). Os estudos de SACHDEV, 2004; FONSECA *et al*, 2007, mostram que o aumento moderado de Hcy, está associado ao risco de infarto do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e doenças vasculares periféricas.

O papel da Hcy na doença cardiovascular não está bem esclarecido, existem ainda algumas questões sobre seus efeitos que requerem mais estudos. Já que a relação entre os níveis desse aminoácido com a patologia vascular e com o déficit cognitivo parece ser linear, a faixa “normal” dos níveis de Hcy deve ser cuidadosamente analisada, pois níveis baixos podem ser vantajosos. Estudos demonstram que os níveis de Hcy podem ser facilmente reduzidos pela suplementação com ácido fólico e, numa escala menor, pela vitamina B12 e B6. A Homocysteine Lowering Trialist’ Collaboration, em 1998, publicou uma meta-análise de 12 estudos envolvendo 1.114 indivíduos, e concluiu que o ácido fólico em doses entre 0,5 e 5 mg de folato por dia diminui os níveis de Hcy em 25%, (IC 95%: 23 – 28%) (SACHDEV, 2004). Fonseca em 2007 e Doval em 2008, abordando esse assunto, referem que vários estudos realizados em grandes populações como o estudo Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial; o estudo Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction (NORVIT) e o estudo Heart Outcomes Prevention Evolution (HOPE) que utilizaram o tratamento com vit. B_{12} e folato para diminuir os níveis de Hcy e consequentemente gerar efeito protetor, não tiveram sucesso na diminuição dos eventos cardiovasculares e em alguns casos houve até aumento do número destes eventos . A investigação dos níveis altos de Hcy, do ponto de vista clínico, parece ser muito mais complexa do que os ensaios com reposição de vitaminas e tendo-se em conta as evidências presentes na literatura, serão necessários mais estudos para estabelecer um relação de causa e efeito entre a hiperomocisteinemia e as doenças cerebrovasculares, para um melhor esclarecimento destas questões (TOOLE *et al*, 2004; BONAA *et al*, 2006 ;LONN *et al,* 2006; FONSECA *et al*, 2007 ; DOVAL *et al*, 2008).

A Hcy pode ter efeitos neurotóxicos por meio da indução da apoptose e da excitotoxicidade mediada por N-metol-D-aspartato (NMDA), e o seu metabólito ácido homocistéico é também excitotóxico. Há evidencias de que a exposição de neurônios do hipocampo de ratos à Hcy pode levar à ativação da enzima poli ADP-ribose polimerase (PARP) e à depleção de Nicotinamida adenina dinucleotídio (NAD), que precede alteração mitocondrial e o estresse oxidativo, ativação da caspase e apoptose neuronal. Uma limitação dessas evidências é que a maioria dos estudos foi realizada em animais com níveis muito altos de Hcy, podendo os achados não serem generalizáveis aos seres humanos com elevação moderada de Hcy. A Hcy sendo um tiol, pode sofrer auto- oxidação e oxidação com outros tióis, o que resulta em espécies reativas de oxigênio (peróxido de hidrogênio e radical superóxido) originando estresse oxidativo ((KRUMAN *et al.*, 2000; LEVINE *et al*, 2003; OSHER *et al*, 2004; SACHDEV, 2004; DITTIMANN *et al*, 2007; FONSECA *et al*, 2007).

O estresse oxidativo, segundo vários autores pode estar envolvido na etiologia de alguns transtornos mentais como: os transtornos obsessivos compulsivos, esquizofrenia e transtorno depressivo unipolar, porém em relação aos transtornos bipolares alguns poucos estudos nos últimos tempos vêm tentando estabelecer esta relação causal. Existe inúmeras linhas de pesquisas em andamento em várias partes do mundo, na busca de um possível papel do estresse oxidativo na fisiopatologia dos transtornos do humor, assim como da utilização das possíveis lesões causadas pelo estresse oxidativo, como marcadores biológico destes transtornos, na tentativa de ajudar na instituição de um diagnóstico precoce, na evolução clínica e terapêutica dos mesmos (KULOGLU *et al*, 2002; ATMACA, 2005).

O entendimento sobre o estresse oxidativo, é de um processo pelo qual o organismo sofre injúrias e lesões, causadas pelos radicais livres. Este processo é resultante de alterações do equilíbrio do balanço normal, entre as espécies reativas tóxicas de oxigênio e nitrogênio e as defesas antioxidantes, causados ou pelo excesso de radicais livres ou pela deficiência das defesas antioxidantes (STORZ*,* 1999; KOURY e DONANGELO, 2003; KUSS, 2005).

Em relação aos radicais livres, podemos referir que é qualquer átomo, molécula ou íon que possui um ou mais que um elétron livre na sua órbita externa. Essas partículas, formadas por elétrons livres ou não pareados apresentam uma instabilidade elétrica muito grande, logo têm meia vida curta e possuem grande capacidade reativa, o que pode acontecer com qualquer

composto que esteja próximo, a fim de captar um elétron desse composto para sua estabilização e podendo gerar outro produto radicalar ocasionando reações em cadeia de lesão celular. Devido a esta característica de receber elétrons o radical livre é denominado de substância oxidante. O oxigênio tem a sua atividade principal no metabolismo celular aeróbico e é uma das principais fontes de formação de radicais livres. Deste modo, a formação de radicais livres pelo organismo, em condições normais é inevitável, pois, o oxigênio é necessário no processo de respiração celular, que ocorre nas mitocôndrias das células, a fim de gerar o ATP (energia). Também os radicais livres, que podem ser produzidos pelos macrófagos e neutrófilos, são usados contra bactérias e fungos invasores do organismo, produzindo ação lesiva a esses microorganismos (KOURY ; DONANGELO, 2003; KUSS, 2005).

Os intermediários reativos de oxigênio e nitrogênio são formados e degradados por todos os organismos aeróbicos em quantidades fisiológicas necessárias para as funções celulares normais. Em baixos níveis, as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio são indispensáveis em muitos processos bioquímicos, incluindo os intracelulares, nos quais atuam como mensageiras na diferenciação, progressão ou detenção do crescimento celular, apoptose, imunidade, e defesa contra microrganismo. Em situação oposta, altas doses e/ou remoção deficiente destes radicais livres levam a estresse oxidativo, podendo causar diversos defeitos metabólicos e danificar macromoléculas biológicas (BERLETT e STADTMAN, 1997; MATÉS *et al*., 1999; LEÂO, 2004).

Os radicais livres podem ser gerados dentro das células: 1) por absorção de energia radiante (ex: luz ultravioleta, raio x) à exemplo da reação ionizante que pode hidrolizar a água em radical hidroxila (OH^-) e (H_2); 2) através do metabolismo enzimático de xenobióticos, e 3) resultante das reações de óxi-redução que ocorrem durante os processos metabólicos normais. Na respiração normal e nos exercícios físicos, o oxigênio consumido é reduzido a água nas mitocôndrias, a enzima catalizadora desta reação é a citocromo oxidase, à qual impede a produção elevada de espécies reativas de oxigênio nas mitocôndrias das células. No entanto, 2% a 5% do oxigênio consumido pelos organismos, gera normalmente espécies reativas de oxigênio nestas organelas, com a formação do íon superóxido e de peróxidos de hidrogênio. Várias evidências indicam que, na atividade física intensa, há um aumento de 10 a 20 vezes no consumo total de oxigênio do organismo, e um aumento de 100 a 200 vezes na captação de oxigênio pelo tecido muscular, favorecendo o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio. O exercício físico intenso pode ativar três principais vias de formação de espécies

reativas de oxigênio: produção mitocondrial, produção citoplasmática e produção favorecida pelos íons ferro e cobre (KOURY ; DONANGELO, 2003; PINHEIRO, 2005).

As espécies reativas tóxicas de oxigênio e nitrogênio, representam as principais espécies químicas envolvidas em mecanismos patogênicos. As mais importantes são: o radical superóxido (O_2^{*-}), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o radical hidroxila (OH^{*-}), o oxigênio singlet (O_2^*), o radical alquil (R^*), o radical peroxil (ROO*), ácido hipocloroso (HCIO), peroxinitrito ($HOONO^-$), nitrosotiós (RSNO) e o óxido nítrico (NO^*) (LEÃO, 2004; PINHEIRO, 2005).

Os efeitos das espécies reativas de oxigenio são abrangentes, mas três reações são particularmente relevantes para a lesão celular: a) peroxidação lipídica das membranas; b) alterações nos compostos sulfidrilas de proteínas; c) lesões de DNA (FREEMAN ; CRAPO, 1982).

Um fator extremamente relevante no processo do estresse oxidativo, é o sistema de defesa antioxidante do organismo, que tem como principal função, inibir ou reduzir os danos causados às células pelas espécies reativas de oxigênio. Existe uma grande variedade de substâncias antioxidantes, as quais podem ser classificadas em função da origem e/ou localização, em antioxidantes dietéticos e antioxidantes intra e extracelulares. O mecanismo de ação dos antioxidantes permite ainda classificá-los como antioxidantes de prevenção (impedem a formação de radicais livres), varredores (impedem o ataque de radicais livres às células) e de reparo (favorecem a remoção de danos da molécula de DNA e a reconstituição das membranas celulares danificadas) (Quadro 1).

QUADRO 1 – PRINCIPAIS ANTIOXIDANTES

Antioxidantes Dietéticos	Antioxidantes Extracelulares	Antioxidantes Intracelulares
Prevenção	**Prevenção**	**Prevenção**
Zinco	Albumina	Glutationa peroxidase
Selênio	Bilirrubina	Superóxido dismutase (zinco)
	Ceruloplasmina	Ácido Úrico
Varredores	Ferritina	Coenzima Q
Ácido ascórbico	Mioglobina	Catalases
Alfa-tocoferol	Metalotioneína (zinco)	**Reparo**
Carotenóides	Haptoglobina	Metaloenzimas (zinco)
	Varredores	**Varredores**
	Ácido ascórbico	Ácido ascórbico
	Alfa-tocoferol	Alfa-tocoferol
	Carotenóides	Carotenóides

Fonte: Koury ; Donangelo, 2003 (classificação dos antioxidantes)

Pode-se ainda classificar o sistema de defesa antioxidante em enzimático e não enzimático. Como antioxidantes não enzimáticos podemos citar as vitaminas lipossolúveis (vitamina A, vitamina E e betacarotenos), vitaminas hidrossolúveis (vitamina C e vitaminas do complexo B), os oligoelementos (zinco, cobre, selênio, magnésio e etc.) e os bioflavonóides (derivados das plantas) e como antioxidantes enzimáticos nós temos o superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutationa peroxidase que são as principais utilizadas pelos organismos superiores. Cita-se ainda a metionina-redutase (KUSS, 2005).

Dentre os antioxidantes têm-se a glutationa (GSH), um marcador da saúde celular, e sua redução é indicativo de lesão oxidante. Seu déficit acarreta diminuição da resistência às drogas e as radiações. A glutationa consiste de um tripeptídeo, o L-γ-Glutamil-L-Cisteinil-Glicina, presente em várias formas alternativas em células, tecidos e plasma, e é descrita como um importante agente antioxidante (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1989; SIGALOV e STERN, 1998; SIES, 1999). A função da GSH é principalmente de um tampão sulfidrila, porém ela também serve para detoxificar compostos tanto por reações conjugadas catalisada pelas Glutationa S-Transferases, quanto pela reação em que o H_2O_2 é catalisada pela glutationa peroxidase (GPX) (NORDEBERG ; ARNÉR, 2001). Existem dois tipos de glutationa peroxidase (GPX), sendo que um deles é selênio dependente, enquanto que o outro não. O tipo selênio dependente é capaz de reduzir qualquer hidroperóxido orgânico, além do H_2O_2 (peróxido de hidrogênio), é uma proteína tetramérica e possui um átomo de selênio em cada subunidade. O segundo tipo que não é dependente de selênio, é dimérico e está apto a reduzir qualquer hidroperóxido orgânico menos o H_2O_2 (HALLIWELL e GUTTERIDGE , 1989). Alguns autores referem que em uma reação típica de oxiredução, um intermediário reativo de oxigênio é reduzido e inativado, através da geração de uma ligação dissulfúrica entre duas moléculas de GSH, resultando em duas moléculas de glutationa oxidada (GSSG). Após a inativação, do intermediário reativo de oxigênio, a GSSH pode ser reduzida em GSH pela flavoenzima NADPH-dependente: glutationa redutase (GSH-Rx) (ANDERSON, 1969; AMORES-SANCHEZ ; MEDINA, 1999; NORDBERG ; ARNÉR, 2001; LEÃO, 2004).

A superóxido dismutase (SOD) tem papel fundamental na defesa do organismo contra as espécies reativas de oxigênio, pois atua na remoção do radical superóxido (O_2^{*-}), sua função é

catalisar a desmutação do radical superóxido (O_2^{*-}) em O_2 e no pouco reativo mas ainda tóxico peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que será posteriormente convertido em oxigênio molecular (O_2) e água (H_2O) através de reações catalisadas pelas enzimas catalase e glutationa peroxidase. Antes da descoberta de sua função como antioxidante, a SOD já havia sido descrita por alguns autores como uma proteína que continha cobre, mas nenhuma atividade catalítica lhe havia sido atribuída. Existe uma forma que contém cobre e zinco, denominada superóxido dismutase cobre-zinco dependente (CuZnSOD) que é muito estável e parece estar presente praticamente em todas as células eucarióticas (plantas ou animais), existe uma forma dependente de manganês (MnSOD) e a EC-SOD que contém cobre e zinco, forma extra-celular. Todas as isoformas ligam-se a anions de carga simples, como o fluoreto (F^-), destruindo o (O_2^{*-}) através de sucessivas oxidações e reduções que ocorrem no metabolismo de transição em seu sítio ativo em um mecanismo do tipo “pingue-pongue” sendo então convertido em H_2O_2 (HALLIWELL ; GUTTERIDGE, 1989; FRIDOVICH, 1995; TEIXEIRA, 1998; MEIER *et al,* 1998; LEÃO, 2004).

A enzima catalase (CAT) está presente na maioria das células aeróbicas, sendo que em animais se encontra principalmente no fígado, rins e eritrócitos. Os nutrientes coadjuvantes mais importantes são o ferro e a vitamina E. A catalase evita o acúmulo de metahemoglobina e decompõe o peróxido de hidrogênio, um produto tóxico do metabolismo, em água e oxigênio molecular, É constituída de quatro subunidades idênticas que contém um único grupo ferriprotoporfirina em cada subunidade, apresenta como função detoxificar diferentes substratos, como fenóis e alcoóis, via reação de redução conjunta do H_2O_2. Um dos papéis antioxidantes da CAT é diminuir o risco de formação de radical hidroxila (OH^{*-}) a partir do H_2O_2 via reação de Fenton, a qual é catalizada por íons cobre (Cu^+) ou Ferro (Fe^{2+}). Liga-se ao NADPH, conferindo proteção contra inativação e aumentando a sua eficiência. Em condições normais a CAT não é essencial em alguns tipos celulares, mas exerce um papel importante na aquisição de tolerância ao estresse oxidativo na resposta adaptativa das células (AEBI, 1980; HALLIWELL ; GUTTERIDGE, 1989; KIRKMAN *et al*, 1999; MATÉS, 1999; NORDBERG ; ARNÉR, 2001; LEÃO, 2004).

Segundo a revisão de Castell e Alejo (2000), o estresse oxidativo pode ser medido de maneira direta ou indireta, o método direto é obtido através da medição da concentração de agentes oxidantes, o que é difícil em muitos casos, pois, esses elementos possuem uma vida média muito curta. Os métodos indiretos são mais utilizados, e existem várias maneiras de

serem realizados.

Ultimamente, em várias partes do mundo, grupos de pesquisa vêm se dedicando a verificar se o estresse oxidativo pode estar envolvido na fisiopatologia de doenças crônicas e degenerativas. Recentemente, inúmeros trabalhos tem referido a importância desse fator em algumas doenças crônicas como a obesidade, câncer, diabetes mellitus, hipertensão arterial e alguns transtornos psiquiátricos como a esquizofrenia e os transtornos mentais orgânicos (demências, delirium e síndrome amnéstica) (BENES *et al*, 2003; BLASIAK, 2004; FAUST *et al,* 2004; GAO *et al, 2004;* DEMIRBAG, 2005; MIGLIORE *et al, 2005*).

Em relação aos transtornos do humor, as pesquisas que direcionam seus esforços no sentido de esclarecer a fisiopatologia desses transtornos, tentam comprovar a hipótese que ocorre alterações celulares e extracelulares nos mesmos. Atualmente, vários fatores tem sido estudados nessas pesquisas, os com maior correlação e com grandes possibilidades de comprovar um papel importante na fisiopatologia, assim como também, funcionar como marcadores biológicos dessas alterações são: a proteína S100B, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o estresse oxidativo (RANJEKAR *et al*, 2003; ROTHERMUNDT *et al, 2003;* ANDREAZZA *et al*, 2007a; ANDREAZZA *et al*, 2007b).

Alguns autores como NEVES-PEREIRA *et al*, 2002; SKLAR *et al*, 2002 e MACHADO-VIEIRA *et al*, 2002 citam a importância do BDNF, como um importante candidato a marcador biológico, para o desenvolvimento dos transtornos bipolares, observaram que nos indivíduos com transtorno do humor, ocorria uma diminuição significativa dos níveis de BDNF, em comparação com os indivíduos normais. Segundo DONATO, 2001, no estudo das proteínas S100B, observou-se que a mesma está ligada ao cálcio, sendo produzida e secretado pelos astrócitos, que exerce efeitos parácrinos e autócrinos em neurônios e glia. O nível extracelular dessas proteínas pode ter papel trófico e ou tóxico, dependendo de sua concentração. Níveis elevados dessas proteínas, são associados com danos cerebrais e sua elevação persistente parece estar relacionada com as doenças neurodegenerativas (ROTHERMUNDT *et al*, 2003). Estudos prévios têm demonstrado alterações em células gliais e particularmente nos astrócitos, no transtorno do humor (ONGUR,1998; JOHNSTON-WILSON *et al*, 2000; SCHROETER *et al,* 2002).

Em continuação, na abordagem da relação do papel do estresse oxidativo, na

fisiopatologia de alguns transtornos do humor, há confronto de idéias entre os autores, alguns observaram aumento das enzimas antioxidantes, alteração do TBARs e alteração do DNA (ANDREAZZA *et al*, 2007a; FREY *et al*, 2007; KAPCZINSKI, 2007). Outros pesquisadores observaram alteração das enzimas antioxidantes, aumento de estresse oxidativo e não referiram alteração do DNA (KULOGLU *et al*, 2002; ANDREAZZA *et al*, 2007a; MACHADO VIEIRA *et al*, 2007; SELEK *et al*, 2008). Há os que observaram estresse oxidativo, mas diminuição de algumas enzimas (RANJEKAR *et al*, 2003; OZCAN *et al*, 2004). Há trabalhos como os de Benes e colaboradores, que referem ter observado diminuição da fragmentação do DNA, nos indivíduos com esquizofrenia, e não encontraram alterações nos indivíduos com transtorno bipolar, assim como também, nos indivíduos saudáveis.(BENES *et al*, 2003). Por outro lado Andreazza e colaboradores, usando o ensaio Cometa(Comet assay), encontraram um aumento da fragmentação do DNA nos indivíduos portadores de transtorno bipolar, em comparação aos indivíduos saudáveis (ANDREAZZA *et al*, 2007a). .

Outros trabalhos como os de Andreazza e colaboradores, usando o ensaio Cometa(Comet assay), encontraram um aumento da fragmentação do DNA nos indivíduos portadores de transtorno bipolar, em comparação aos indivíduos saudáveis. Esses autores referem que o ensaio Cometa, pode ser influenciado por fatores não específicos, como a dieta, o uso de medicação e o estilo de vida, relatam também, que nesse estudo não foi possível precisar se a extensão do dano no DNA em indivíduos com transtorno bipolar, é um estado do transtorno, ou se é um traço, relacionado aos fatores não específicos, como os citados anteriormente, que podem influenciar no método utilizado. (ANDREAZZA *et al*, 2007a).

Devido a essas controvérsias, e a possibilidade de que essas alterações encontradas, possam não ser devidas ao transtorno em si, mas devidas a outras causas, como as comorbidades, drogas psicoativas, medicações psiquiátricas, dieta, o estilo de vida desses indivíduos, é que resolvemos pesquisar em nossa região o papel do estresse oxidativo na fisiopatologia dos transtornos bipolares, controlando o máximo possível essas variáveis.

4 METODOLOGIA

4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Estudo do tipo observacional transversal e analítico

A casuística foi formada inicialmente por uma amostra de 44 indivíduos adultos, dos quais apenas 27 participaram devido a perda de material e de outros problemas técnicos, eram indivíduos de ambos os sexos, na faixa etária entre 18 a 65 anos, selecionados durante o período de fevereiro de 2007 a maio de 2008, no ambulatório do Hospital Universitário Bettina Ferro e Souza no serviço de Psiquiatria da Universidade Federal do Pará, na urgência / emergência do Hospital das Clínicas Gaspar Viana e também de pacientes atendidos em consultórios particulares. O estudo baseou-se na análise observacional, realizada de forma sistemática com coleta de dados, por meio de protocolo. Após o preenchimento do Termo de Consentimento livre e esclarecido e do protocolo de pesquisa, durante o qual foi realizado exame psiquiátrico e clínico, foram realizados exames complementares e aplicação de escalas de avaliação para transtorno bipolar, Escala de Hamilton para avaliação de Depressão e Escala de Young para avaliação de mania (GORENSTEIN, 1998; GORENSTEIN, 1999). Os pacientes oriundos da urgência/emergência do hospital de clínicas “Gaspar Vianna” atendidos pelo psiquiatra plantonista e / ou pelo preceptor da residência em psiquiatria, conjuntamente com o autor deste trabalho, foram selecionados para, preencher o Termo de consentimento livre e esclarecido, e aplicação das escalas de avaliação (ANEXO 1) foi então estabelecido o diagnóstico baseado na DSM – IV – TR.

4.2 ANÁLISE ÉTICA

Todos os indivíduos da presente pesquisa foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196 / 96) do Conselho Nacional de Saúde, após aprovação de anteprojeto, pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, após assinatura do Termo de Consentimento livre e esclarecido pelo indivíduo ou seu familiar no impedimento do mesmo (ANEXO 2) .

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluído do estudo indivíduos que apresentavam doenças orgânicas crônicas e/ou graves, estavam em uso de antioxidantes (Vit. E, A e C), usuários de substâncias psicoativas, eram portadores de epilepsia, desordens neurológicas graves e presença de doença infecciosa.O grupo de pacientes em crise aguda selecionados na urgência /emergência psiquiátrica do hospital de clínica ¨Gaspar Vianna¨, além dos critérios de exclusão citados anteriormente, não poderia estar em uso de medicação psiquiátrica nos últimos seis meses da avaliação para o estudo.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Fizeram parte da amostra selecionada inicialmente 24 pacientes com diagnóstico de Transtorno bipolar de acordo com a DSM- IV- TR e 20 indivíduos do grupo controle.

Os 44 indivíduos selecionados, 27 participaram do estudo e foram divididos em 03 grupos :

- Grupo A : 10 pacientes com diagnóstico de Transtorno do Humor Bipolar, sem uso de medicação psiquiátrica

- Grupo B : 09 pacientes com diagnóstico de Transtorno do Humor Bipolar, em uso de medicação psiquiátrica, eutímico no período da seleção, ainda em tratamento, sob os cuidados do pesquisador.
- Grupo C : 8 indivíduos saudáveis grupo controle.

Deve ser ressaltado novamente que em alguns dos indivíduos do estudo não foi possível ser realizado todos os parâmetros propostos no mesmo, devido a problemas técnicos (perdas de parte das amostras).

4.5 COLHEITA DE AMOSTRA DE SANGUE

Após a seleção desses indivíduos no Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza – HUBFS e no Hospital de Clínicas do Estado do Pará, com o consentimento dos familiares dos pacientes foi realizada punção venosa e colhida uma amostra de 15ml de sangue total de cada participante, usando 03 tubos de ensaio, de 05ml cada, com anticoagulante ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). Sendo que 5 ml foram encaminhado para o Laboratório Pardini em Belo Horizonte para a dosagem do nível de homocisteína e 10ml foram transportados refrigerados até o Laboratório de Neuroquímica Molecular e Celular – LMNC do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, onde foram processadas e separadas alíquotas de sangue total, plasma e papa de eritrócitos os quais foram armazenados a - 80ºC até a realização dos experimentos. Para a obtenção do plasma as amostras foram centrifugadas a 2500 r.p.m. por 5 minutos e para a obtenção da papa de eritrócitos, após a retirada do plasma, as amostras foram lavadas 2 vezes com 2 ml de solução fisiológica em dois ciclos de centrifugação iguais ao anteriormente citado.

Nos pacientes em tratamento e controles saudáveis foram coletados 15ml sangue em um laboratório particular, sendo que 10 ml foram separados e enviados ao laboratório de neuroquímica da UFPA para os procedimentos anteriormentes citados e 05 ml, após o processamento inicial foram emcaminhados ao laboratório Pardini, em Belo Horizonte para realização do exame de Homocisteína.

4.6 DOSAGEM DA ATIVIDADE DA ENZIMA CATALASE

Para determinação da atividade da enzima catalase, foi realizado o método de titulação

permanganimétrica do peróxido de hidrogênio, para isso, 20 µl de sangue total foi diluído primeiramente em 980 µl de água destilada para obtenção de hemólise, em seguida 200 µl desta amostra foi diluída em 800 µl de tampão Fosfato ($Na_2HPO_4.7H_2O$ 0,2M; $NaH_2PO_4.H_2O$ 0,2M; pH=7,4) mantendo-se estas em banho de gelo. 100 µl desta segunda diluição (amostra) ou 100 µl de tampão (branco) foi incubado com 5 ml do tampão fosfato pH=7,4 contendo 0,2 % de H_2O_2 a 37ºC por exato 5 min, parando a reação com 5 ml de H_2SO_4 2 N e realizando a titulação do peróxido de hidrogênio ainda presente nesta reação com $KMnO_4$ 0,05 N. Para o cálculo da atividade da catalase foi realizado a fórmula: Atividade (g/ml/min) = (V_B-V_A) x 0,85 x $(V_{incubação}/V_{sangue})$ x 1/t. Onde V_B e V_A é o volume de $KMnO_4$ em litros consumido no branco da reação; 0,85 é o equivalente do H_2O_2 (17) vezes a normalidade do $KMnO_4$ (0,05 N); $V_{incubação}$ é o volume em ml de incubação da reação (5,1 ml); V_{sangue} é o volume correspondente em ml de sangue presente na incubação (0,00004 ml) e t é o tempo de incubação (5 min).

4.7 DOSAGEM DA ATIVIDADE DA ENZIMA SUPERÓXIDO DISMUTASE (SOD)

Para determinação da atividade da SOD, 50 µl de papa de eritrócito foi primeiramente diluída em 200 µl de tampão fosfato (50 mM K_2HPO_4, 1mM EDTA, pH = 7,8), 50 µl desta diluição foi então adicionado em 2,45 ml de água destilada. Em um tubo de ensaio foi incubado a 37°C: 2,6 ml do tampão fosfato; 100 µl de Nitro blue tetrazolium (NBT) 500 µM; 100 µl de hipoxantina (HPX) 1,5 mM; 100 µl da segunda diluição da amostra, sendo o início da reação cronometrado a partir da adição de 100 µl de xantina oxidase (XOD) 0,25 U/ml e a variação na unidade de absorvância analisada por espectrofotometria em comprimento de onda de 560 nm a cada minuto durante os cinco primeiros minutos de reação.

Como padrão de atividade da SOD foi efetuado uma incubação igual a descrita anteriormente substituindo a amostra por 1U de SOD comercial, sendo a variação na absorvância monitorada de modo igual ao citado anteriormente. Como teto máximo de produção de ânios superóxidos foi incubado em um tubo de ensaio 2,7 ml do tampão fosfato; 100 µl de NBT 500 µM; 100 µl de HPX 1,5 mM e 100 µl de XOD 0,25 U/ml e a variação de absorvância monitorada a cada minuto.

A diferencial entre a média da variação de absorvância do teto de produção de ânios superóxidos e a média da variação do tubo contendo 1 U comercial de SOD foi usada como referência para o cálculo da atividade de SOD nas amostras, sendo os resultados expressos

em U/mg ptn/min. A determinação da concentração de proteína nas amostras diluídas foi realizada segundo o método de Lowry (1951).

Um teste de incubação da amostra, com o NBT e HPX, na ausência de XOD, não demonstrou variação de absorvância significativa, confirmando a viragem do NBT como sendo exclusiva pela produção de ânios superóxidos.

4.8 DOSAGEM DE GLUTATIONA

Para determinação da glutationa reduzida (GSH) nas amostras foi realizada a incubação de 800µl de tampão fosfato sorense/ 1mM EDTA (PBS/EDTA) (137mM NaCl; 2,7mM KCl; 4,3 mM Na_2HPO_4. $7H_2O$; 1,4 mM KH_2PO_4; 1 mM EDTA; pH = 7,4) com 100 µl da amostra de sangue total diluída 500 vezes em água destilada em banho de gelo e 100 µl de ácido 5,5'-ditio-bis(2-nitrobenzóico) DTNB 5mM em PBS/EDTA. Após um minuto da adição do DTNB as amostras foram lidas em espectrofotômetro com comprimento de onda de 405 nm contra água destilada. Para cada amostra foi realizado um branco da amostra (BA) contendo 900 µl de PBS/EDTA e 100 µl da amostra diluída 500 vezes. Para determinação da quantidade total de glutationa (T) foi incubado 650 µl de PBS/EDTA, 100 µl de glutationa redutase (10 UI/ml), 50 µl de NADPH 4mM, 100 µl de amostra diluída 500 vezes. A reação foi incubada a 37°C e no 19 minuto adicionado 100 µl do DTNB, sendo a leitura feita exatamente um minuto após a adição deste.

Para determinar a quantidade de glutationa presente nas amostras foi realizado um padrão (P) com 27 µg de glutationa reduzida em 900 µl de tampão PBS/EDTA mais 100 µl do DTNB e um branco (B) com 900 µl de tampão PBS/EDTA mais 100 µl do DTNB lidos zerando o aparelho com água destilada. Para determinar a glutationa reduzida (GSH) na amostra foi efetuado o cálculo $[(A_{GHS}-A_{BA})/(A_P-A_B)]x5000x0,027$; para a forma oxidada (GSSG) o cálculo $[(A_T-A_{GHS})/(A_P-A_B)]x5000x0,027$ e para a quantidade total (Total) $[(A_T-A_{BA})/(A_P-A_B)]x5000x0,027$, onde A corresponde a absorvância de cada tubo como anteriormente especificado, 5000 é a diluição e 0,027 a concentração do padrão, sendo o resultado expresso em mg/ml.

4.9 DOSAGEM DOS NÍVEIS DE HOMOCISTEÍNA

Os níveis de homocisteína foram dosados pelo Laboratório Pardini em Belo Horizonte, pelo método de HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Performance), segundo os critérios do laboratório executante.

Valores referenciais:

- menor de 15 anos : menor ou igual a 10.0 micromol /l
- entre 15 e 65 anos : menor ou igual a 15.0 microml / l
- maior que 65 anos : menor ou igual a 20.0 micromol / l

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Como análise estatística foi realizada a análise de variância (ANOVA) um critério seguido pelo teste de Tukey, com nível de significância $\alpha = 0,05$ (5%), usando como ferramenta o software BioEstat 5.0.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE DA ATIVIDADE DA CATALASE (CAT)

Os resultados mostram que a atividade da CAT no grupo de indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento apresentou um valor médio de 9,85 ±1,56 g H_2O_2/ml/min (n=9), variando de 9,1 a 13,01 g H_2O_2/ml/min, já o grupo de indivíduos eutímicos sob tratamento 8,53 ± 2,24 g H_2O_2/ml/min (n=9), variando de 6,83 a 12,46 g H_2O_2/ml/min, enquanto o controle formado por indivíduos saudáveis foi de 8,41 ± 1,25 g H_2O_2/ml/min (n=8), variando de 7,15 a 11,16 g H_2O_2/ml/min (Tab. 04). Nossos resultados mostram um aumento de 17% na atividade média do grupo de indivíduos sem tratamento em relação ao controle, no entanto a análise estatística não mostrou diferença significativa entre este grupo e o controle, com p>0,05, o mesmo sendo observado para o grupo de eutímicos em tratamento (Fig. 01).

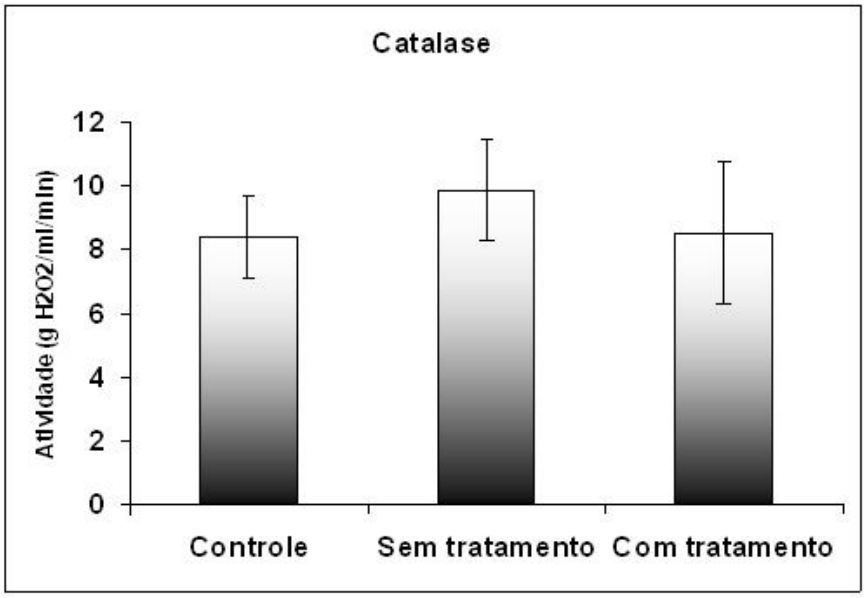

Fig. 01: Atividade da enzima catalase em indivíduos saudáveis (controle) (n=8); pacientes com transtorno bipolar sem tratamento (n=9) e pacientes eutímicos com tratamento (n=9). Dados expressos em g H_2O_2/ml/min. p>0,05 em relação ao controle

5.2 ANÁLISE DA SUPERÓXIDO DISMUTASE (SOD)

A análise da SOD (Tab. 04) no grupo de indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento mostrou uma atividade média de 15,36 ± 3,56 U/mg Ptn/min (n=8), variando de

10,39 a 21,54 U/mg Ptn/min, já no grupo de indivíduos eutímicos com tratamento observamos uma média de 17,50 ± 2,31 U/mg Ptn/min (n=9), variando de 13,06 a 20,27 U/mg Ptn/min e para o grupo controle 10,96 ± 2,35 U/mg Ptn/min (n=7), variando de 6,45 a 13,28 U/mg Ptn/min. A análise estatística mostrou um aumento significativo de aproximadamente 40% (*p<0,05) e 60 % (**p<0,01) na atividade da SOD para os grupos com transtorno bipolar sem tratamento e eutímicos com tratamento respectivamente, em relação ao grupo controle (Fig. 02).

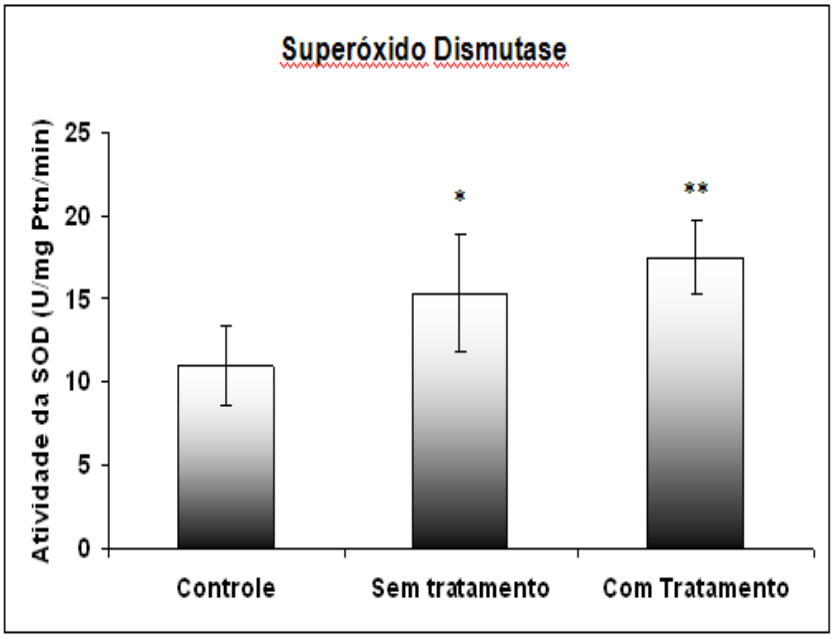

Fig. 02 - Atividade de Superóxido-Dismutase em indivíduos saudáveis (controle) (n=7); pacientes com transtorno bipolar sem tratamento (n=8) e pacientes eutímicos com tratamento (n=9). Dados expressos em U/mg Ptn/min. (*)p<0,05; (**)p<0,01 em relação ao controle

5.3 DOSAGEM DA GLUTATIONA

A média dos níveis de glutationa reduzida (GSH) nos indivíduos saudáveis do grupo

controle (n=8) foi de 12,50 ± 1,46 mg/ml, mais elevada que a média de GSH do grupo de pacientes sem tratamento (n=10), a qual foi de 10,86 ± 1,15 mg/ml e do grupo de pacientes com tratamento (n=9) de 11,0 ± 12,15 mg/ml, não havendo diferença estatisticamente significante nos níveis de GSH entre as médias destes grupos (p>0,05) (Tab. 04) (Fig. 03).

A média dos níveis de glutationa oxidada (GSSG) nos indivíduos saudáveis do grupo controle (n=8) foi 8,64 ± 2,81 mg/ml, variando de 7,19 a 13,53 mg/ml, média mais baixa que a média de GSSG do grupo de pacientes sem tratamento (n=10) que foi de 11,92 ± 3,89 mg/ml, variando de 6,42 a 18,15 mg/ml. Já os indivíduos eutímicos apresentaram um valor médio de GSSG de 8,4 ± 2,4 mg/ml, com uma variação de 5,9 a 13,5 mg/ml. A forma oxidada (GSSG) apresentou diferença significante para o grupo de indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento quando comparado ao controle (*p<0,05), com aumento de aproximadamente 37% em relação a media do grupo controle. No entanto o grupo eutímico não apresentou diferença significativa em relação ao controle (p>0,05) (Tab. 04) (Fig. 03).

Quando comparado os níveis das formas GSH e GSSG dentro de cada grupo (Fig. 03), observamos que no controle há maior quantidade da forma GSH (12,50 ± 1,46 mg/ml) que de GSSG (8,64 ± 2,81 mg/ml), com diferença significativa entre estas (##p<0,01), no entanto não houve diferença significativa no grupo de indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento, com apenas uma tendência de maior quantidade da forma GSSG (11,92 ± 3,89 mg/ml) em relação a GSH (10,86 ± 1,15 mg/ml). Enquanto para os indivíduos eutímicos a diferença entre GSH (11,0 ± 12,15 mg/ml) e GSSG (8,4 ± 2,4 mg/ml) há diferença significativa com #p<0,05.

A média de glutationa total nos indivíduos saudáveis do grupo controle (n=8) foi de 21,13 ± 2,19 mg/ml, variando de 16,76 a 24,27 mg/ml, já a glutationa total do grupo de pacientes sem tratamento (n=10) foi de 22,77 ± 3,39 mg/ml variando de 18,20 a 27,51 mg/ml e média da glutationa total do grupo de pacientes com tratamento (n=9) foi de 19,4 ± 2,96 mg/ml, variando de 16,81 a 26,67 mg/ml, sendo que a análise estatística para estes grupos não demonstrou diferença significativa em relação ao grupo controle (p>0,05) (Tab. 04) (Fig. 03).

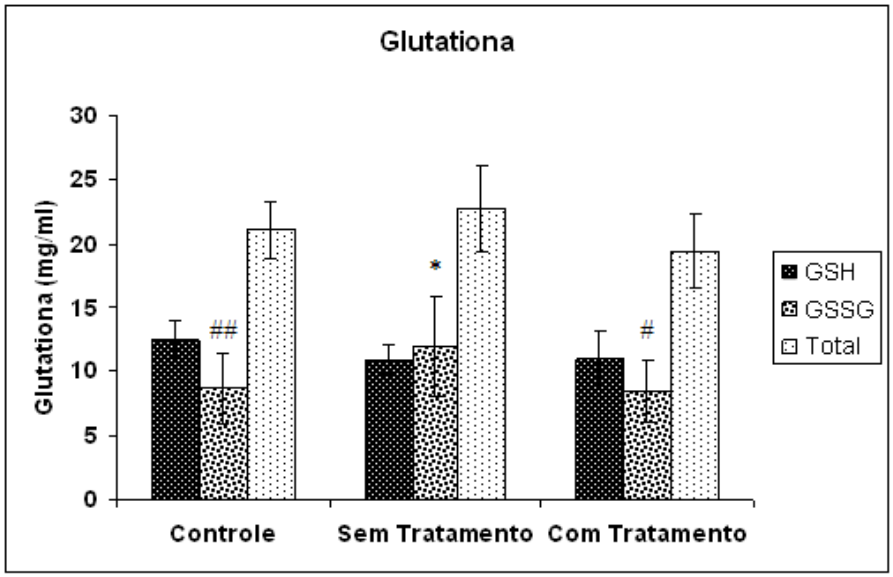

Fig. 03 - Níveis de glutationa nas formas reduzida (GSH), oxidada (GSSG) e total de indivíduos saudáveis (controle) (n=8); pacientes com transtorno bipolar sem tratamento (n=10) e pacientes eutímicos com tratamento (n=9). Dados expressos em mg/ml. (*)p<0,05 em relação a mesma forma no controle. (##)p<0,01 e (#)p<0,05 em relação a forma GSH do mesmo grupo.

5.4 HOMOCISTEÍNA

A média dos níveis de homocisteína do grupo controle (n=8) foi de 12,91 ± 1,93 µmol/L, variando de 9,5 a 14,8 µmol/l, no grupo de pacientes sem tratamento (n=4) a média foi 13,65 ± 0,70 µmol/l, variando de 13,2 a 14,7 µmol/l e no grupo de pacientes com tratamento (n=9) a média foi 12,59 ± 3,37 µmol/l, variando de 5,4 a 17,4 µmol/l. A análise estatística não

demonstrou diferença significativa para estes grupos quando correlacionados (p>0,05) (Tab. 04) (Fig. 04).

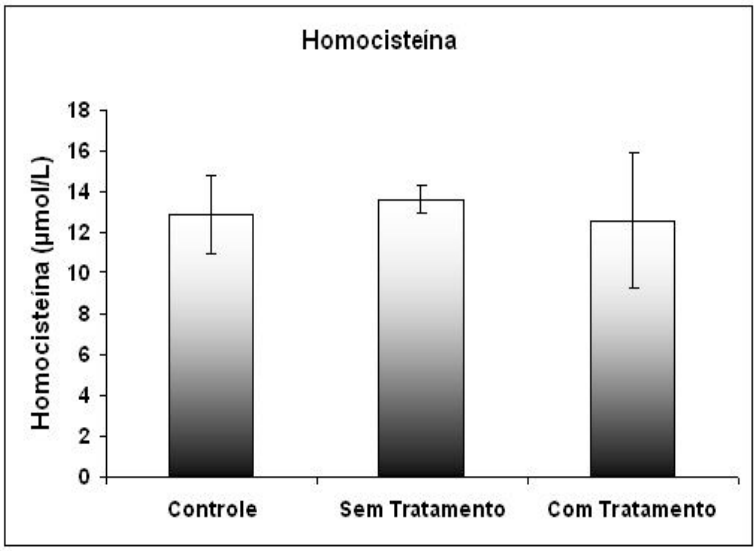

Fig. 04 - Níveis de Homocisteína em indivíduos saudáveis (controle) (n=8); pacientes com transtorno bipolar sem tratamento (n=4) e pacientes eutímicos com tratamento (n=9). Dados expressos em µmol/L. p>0,05.

TABELAS

Tabela 01-Grupo controle (Indivíduos Saudáveis)

CONTROLE (INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS)		
	Idade	**Sexo**
1	38	F
2	37	F
3	56	F
4	24	M
5	40	F
6	27	M
7	21	M
8	22	F

Fonte: Voluntários do Município de Belém/PA. Idade: em anos

Sexo: Masculino(M), Feminino(F).

Tabela 02 - PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR SEM TRATAMENTO

	Idade	Sexo	TB Pai	TB Mãe	TB Parentes	Nº de Crises anterio.	Episódio Atual	Nº de Internaç.	Escala Hamilton	Escala Young
1	40	M	N	N	N	3	Mania	0	---	31
2	29	M	S	N	2	1	Depres	0	25	---
3	46	F	N	S	1	2	Mania	1	---	37
4	35	M	S	N	2	3	Mania	1	---	40
5	30	F	N	S	1	2	Mania	1	---	40
6	22	M	S	N	1	5	Mania	2	---	32
7	31	F	N	N	2	3	Depres	1	19	---
8	49	F	N	N	2	6	Mania	1	---	41
9	34	F	N	S	1	6	Mania	3	---	40
10	28	F	N	S	3	2	Depres	1	23	----

Fonte: Hospital de Clínicas "Gaspar Vianna" (Urgência e Emergência). Idade: em anos. Sexo: (M) Masculino, (F) Feminino. Transtorno bipolar (TB) em Pai, Mãe ou Parentes: Sim (S), Não (N). Número de Crises Anteriores. Episódio Atual: Mania, Depressão (Depres). Número de Internações. Escala Hamilton (Depressão). Escala Young (Mania).

Fonte: Consultório Particular e Ambulatório de Psiquiatria do Hospital Universitário "Bettina Ferro Souza". Idade: em anos. Sexo:Masculino(M), Feminino(F). Transtorno bipolar (TB) em Pai, Mãe ou Parentes: Sim (S), Não (N). Número de Crises Anteriores: (M) Mania, (D) Depressão e (H) Hipomania. Último Episódio: Mania (MAN), Depressão (DEPRE) e Hipomania (HIPOM). Número de Internações: (N) Nenhuma. Tempo de Transtorno: em anos. Tratamento: Valproato (VALPROAT),Psicoterapia (PSICOT), Venlafaxina (VENLAF), Lítio, Topiramato (TOPIRAM), Quetiapina (QUE

Tabela 03- PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR EM TRATAMENTO

	Idade	Sexo	TB Pai	TB Mãe	TB em Parent.	Nº de Crises anterio.	Último Episódio	Nº de Internaç.	Tempo Transt.	Tratamento
1	47	M	S	S	S.(2)	5.(M) 4.(D) 2.(H)	HIPOM	4	21.A	VALPROAT
2	45	F	S	S	N	N.(M) 3.(D) 1.(H)	DEPRE	N	5.A	PSICOT VENLAF
3	44	F	N	S	N	4.(M) N.(D) 1.(H)	MAN	1	8.A	LITIO
4	44	F	N	N	S (1)	2 (M) 5 (D) 1 (H)	DEPRE	N	20 A	TOPIRAM VENLAF
5	64	F	N	N	S.(3)	2.(M) 2.(D) N.(H)	MAN	N	8.A	PSICOT LITIO
6	49	F	S	N	S (3)	4 (M) 6 (D) N (H)	DEPRE	3	20.A	QUETAP VALPROAT
7	26	F	N	S	N	4 (M) 2 (D) N (H)	MAN	2	7 A	PSICOT. TOPIRAM.
8	35	F	S	S	N	N.(M) 4.(D) 1.(H)	DEPRE	2	5 A	PSICOT VENFAXIN QUETIAP
9	41	F	S	N	N	N.(M) 2.(D) 1.(H)	DEPRE	N	6.A	PSICOT. VENLAF

TABELA 4 - Superoxido Dismutase (SOD) (U/mg Proteína/min); Níveis de Glutation Reduzida (GSH), Oxidada (GSSG) e Total (mg/ml); e de Homocisteína (µmol/L) r controle, em pacientes com transtorno bipolar sem tratamento e com tratamento.

Tabela 04 -	Catalase	SOD	GSH	GSSG	GSH total	Homocisteína
Controle						
1	7,15	10,31	10,74	13,53	24,27	11
2	7,37	12,62	11	11,63	22,63	13,9
3	9	----	12,51	9,12	21,63	12,6
4	11,16	13,28	14,16	7,19	21,35	12,3
5	7,91	12,41	12,01	4,75	16,76	9,5
6	8,02	9,78	12,89	8,35	21,24	14,7
7	8,34	11,85	14,92	6,55	21,47	14,5
8	8,34	6,45	11,76	7,96	19,72	14,8
Média ± D.P.	**8,41± 1,25**	**10,96 ± 2,35**	**12,5 ± 1,46**	**8,64 ± 2,81**	**21,13 ± 2,19**	**12,91 ± 1,93**
Sem Tratamento						
1	9,1	----	12,22	13,81	26,03	----
2	13,01	16,39	9,36	18,15	27,51	----
3	9,32	10,39	9,02	13,36	22,38	----
4	11,81	10,85	10,85	14,04	24,89	----
5	----	----	9,73	14,32	24,05	----
6	9,86	21,54	11,4	7,6	18,96	----
7	9,43	17,17	10,9	7,3	18,2	13,2
8	8,24	14,86	11,3	9,7	20,98	13,4
9	8,34	16,21	11,5	14,4	25,91	13,3
10	9,54	15,49	12,4	6,42	18,81	14,7
Média ± D.P.	**9,85 ± 1,57**	**15,36 ± 3,56**	**10,86 ± 1,15**	**11,92 ± 3,89**	**22,77 ± 3,39**	**13,65 ± 0,70**
Com Tratamento						
1	12,46	20,27	10,5	6,7	17,19	13,7
2	12,03	16,86	11,4	5,9	17,32	10,3
3	8,56	16,69	11,6	7,5	19,09	14,3
4	6,83	18,59	12,4	7	19,34	5,4
5	6,94	15,33	11,3	7,8	19,09	17,4
6	6,83	18,47	11,1	7,8	18,96	14,2
7	6,94	13,06	12,1	8,3	20,48	14,1
8	7,26	20,16	13,1	13,5	26,67	12,5
9	8,89	18,15	5,7	11,1	16,81	11,2
Média ± D.P.	**8,53 ± 2,24**	**17,50 ± 2,31**	**11 ± 2,15**	**8,4 ± 2,4**	**19,4 ± 2,96**	**12,59 ± 3,37**

Fonte: Laboratório de Neuroquímica e Biologia Celular do ICB/UFPA; Laboratório Pardini (Belo Horizonte, MG)

6 DISCUSSÃO

O transtorno bipolar caracteriza-se por ser um transtorno do

humor com outras alterações mentais associadas, é de natureza crônica, evolui em fases de exaltação do humor (mania ou hipomania) e / ou em fases de diminuição do humor (depressão), que pode durar vários meses, podendo haver entre as fases, períodos assintomáticos que podem persistir por vários meses ou anos. Na maioria das vezes o transtorno é incapacitante, é de prognóstico reservado, de etiologia complexa e ainda pouco conhecida, em que vários fatores (genéticos, biológicos e psicossociais) podem estar envolvidos, o que despertou ultimamente um grande interesse por parte da comunidade científica em desvendar os fatores biológicos envolvidos no processo fisiopatológico do transtorno bipolar, assim como, nos demais transtornos mentais, como a esquizofrenia, depressão unipolar e transtornos mentais orgânicos.

Estudos relacionados a fisiopatologia dos transtornos mentais, mostram uma correlação desta com processos envolvendo estresse oxidativo (KULOGLU *at al.*, 2002; ATAMACA *et al.*, 2005; ANDREAZZA *et al.*, 2007). No entanto, há poucos estudos relacionando TB e estresse oxidativo e os que existem apresentam dados controversos, alguns destacam a presença de estresse oxidativo (FREY *et al.*, 2006; ANDREZZA *et al.*, 2007; KAPCZINSKI, 2007; MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2007; SELAK *et al.*, 2008) e outros encontram estresse oxidativo, mas referem diminuição na atividade de algumas enzimas que participam em tal processo (RANJEKAR *et al.*, 2003; OZCAN *et al.*, 2004). Existe também carência de estudos comparativos entre pacientes sem tratamento medicamentoso(em crise ou então eutímicos) e pacientes em tratamento medicamentoso (MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2007).

Dos 44 indivíduos selecionados para investigação, no presente estudo, somente foi possível a realização da análise biológica de estresse oxidativo de 19 indivíduos com transtorno bipolar (Tab. 02 e 03), dos quais 10 eram indivíduos sem tratamento (Tab. 02) e 9 indivíduos eutímicos em tratamento (Tab. 03) e de 8 indivíduos saudáveis adotados como grupo controle (Tab. 01). Dos 10 indivíduos sem tratamento, 4 eram do sexo masculino e 6 do sexo feminino com uma faixa etária entre 22 e 49 anos (Tab. 02), dos 9 indivíduos eutímicos em tratamento 1 era masculino e 8 eram femininos com faixa etária de 26 a 64 anos (Tab. 03), dos 8 indivíduos saudáveis 3 eram masculino e 5 eram femininos com faixa etária entre 21 a 56 anos (Tab. 01).

Estes resultados mostram que a atividade da enzima catalase não demonstrou diferença significativa em relação aos indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento e em tratamento

farmacológico (indivíduos eutímicos) quando comparado ao grupo controle (Fig. 01), porém, pode-se observar uma pequena tendência de aumento de 17% para o grupo de indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento (9,85 ± 1,57 g H_2O_2/ml/min) quando comparado ao controle (8,41 ± 1,25 g H_2O_2/ml/min). Tal tendência de aumento não foi observada para o grupo sob tratamento farmacológico (8,53 ± 2,24 g H_2O_2/ml/min).

Machado-vieira *et al.* em 2007, mostraram que a atividade da catalase está aumentada em indivíduos não tratados e que o tratamento com lítio promove um aumento ainda maior nesta atividade, no entanto Andrezza *et al.* em 2007, mostraram que indivíduos com mania, dos quais 68,7% estavam sendo tratados com lítio, apresentaram diminuição na atividade desta enzima o mesmo sendo observado em indivíduos eutímicos sob tratamentos diversos. Ranjekar e*t al* .em 2003, demonstraram que a atividade da catalase está diminuída em pacientes bipolar em tratamento, no entanto não especificaram qual o tratamento adotado nestes pacientes. De modo similar neste estudo o resultado da média dos indivíduos tratados foi menor que o dos não tratados e não foi possível observar diferença significativa nos dois indivíduos eutímicos tratados com lítio em relação aos indivíduos tratados com outros medicamentos (Tab 02; 03 e 04).

De modo contraditório Frey *et al.* em 2007, em um estudo com duas pacientes de 59 anos, observou que a atividade da catalase pré-tratamento estava diminuída em relação a um controle de idade similar, e que o tratamento com lítio mais clorpromazina nas duas primeiras semanas e seguido da substituição da clorpromazina pelo haloperidol por mais quatro semanas, não causou diferença na dosagem de catalase da primeira paciente, porém promoveu um aumento para a segunda paciente.

A análise da superóxido dismutase (Fig 02) demonstrou aumento significativo na atividade desta enzima, com (*)$p<0,05$ no grupo de indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento em relação ao grupo controle, um aumento de 40% na atividade média, já o grupo de indivíduos eutímicos sob tratamento apresentou um aumento mais significativo(**)$p<0,01$ em relação ao grupo controle, um aumento médio de aproximadamente 60%. Apesar do grupo dos indivíduos eutímicos em tratamento apresentar uma média de atividade da SOD mais elevada que nos indivíduos bipolares sem tratamento, não houve diferença estatistica significante entre ambos. Estes resultados estão de acordo com os observados por Andreazza

et al. (2007), em indivíduos medicados, e Machado-Vieira *et al.* (2007) em indivíduos não medicados, os quais mostram aumento na atividade desta enzima no distúrbio bipolar. Entretanto Andreazza *et al.* em 2007, demonstraram que a atividade da SOD em indivíduos com depressão e mania apresentavam atividade bem mais elevada que os indivíduos eutímicos em tratamento, o que não foi observado nos resultados deste estudo (Fig. 02).

Ranjekar *et al.* em 2003, demonstram haver diminuição da atividade da SOD analisada em indivíduos tratados, de acordo com isto, Frey *et al.* em 2007, demonstraram que a atividade da SOD está aumentada no distúrbio bipolar sem tratamento e que o tratamento com lítio mais clorpromazina e posteriormente substituído este último pelo haloperidol, promove uma diminuição de sua atividade. Já Machado-Vieira *et al.* em 2007, demonstraram que indivíduos tratados com lítio, possivelmente eutímicos, apresentavam valores da SOD similares ao de indivíduos saudáveis, no entanto, em nossos resultados o indivíduo eutímico tratado com lítio (Tab. 03 e 04) apresentou valor (16,69 U/mg Ptn/min) bem maior que a média do controle (10,96 $\pm$ 2,35 U/mg Ptn/min) indo de encontro com estas observações.

A análise da SOD dos 5 indivíduos com crise de mania sem tratamento neste estudo (Tab. 02 e 04) não demonstrou diferença significativa em relação aos 3 indivíduos com crise de depressão, apresentando uma média mais elevada na depressão (16,85 $\pm$ 0,84 U/mg Ptn/min) que na mania (14,17 $\pm$ 4,54 U/mg Ptn/min), o contrário do observado por Andreazza *et al.* em 2007, onde nos indivíduos com mania está um pouco mais elevada tal atividade.

A partir dos dados de catalase e SOD elevados nos indivíduos com transtorno bipolar, pode-se concluir que nesta patologia há um processo de estresse oxidativo e como conseqüência há uma regulação para o aumento da atividade destas enzimas protetoras.

Sabe-se que no processo de estresse oxidativo há o aumento na formação de moléculas de radicais livre, os quais desencadeiam processos de peroxidação lipídica, dano ao DNA, envelhecimento celular e morte celular programada (apoptose) (BENES *et al, 2003)*. Também se sabe que além das enzimas SOD e catalase, o tripeptídeo glutationa representa um importante agente no combate aos radicais livres, podendo conjugar-se a estes inativando-os e que os níveis de glutationa ou das enzimas relacionadas ao seu metabolismo podem estar alterados sob tal condição (ALIYAZICIOGLU, *et al*. 2007). Em virtude desta observação,

realizou-se a análise dos níveis de glutationa nas amostras de sangue total dos indivíduos envolvidos no presente estudo.

A análise da glutationa na forma reduzida (GHS) não demonstrou diferença, quando comparado os grupos de indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento e sob tratamento (eutímicos) em relação ao controle ($p>0,05$) (Fig. 03) (Tab. 04). De modo diferente, a forma oxidada (GSSG) apresentou diferença significativa em relação ao grupo de indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento comparado ao controle (*$p<0,05$), aumento de aproximadamente 37% em relação a media do grupo controle, demonstrando desse modo um aumento nos níveis da forma oxidada da glutationa nesta patologia. No entanto o grupo eutímico sob tratamento, não apresentou diferença em relação ao controle ($p>0,05$), caracterizando um retorno aos níveis normais com o tratamento farmacológico.

Quando comparado as formas GSH e GSSG (Fig. 03) (Tab. 04), observa-se que para o controle há maior quantidade da forma GSH, com diferença significativa entre estas (##$p<0,01$), no entanto não houve diferença no grupo de indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento, com apenas uma tendência de maior quantidade da forma GSSG em relação a GSH. Enquanto para os indivíduos eutímicos sob tratamento a diferença entre GSH e GSSG foi semelhante ao observado no controle com #$p<0,05$.

Em virtude da possível alteração nos níveis da forma GSSG em relação a GSH na patologia do transtorno bipolar como apresentado acima, analisou-se se os níveis de glutationa totais também poderiam estar sendo alterados. Neste estudo os resultados mostraram que a quantidade de glutationa total não sofreu diferença significante nos grupos de indivíduos tratados e não tratados em relação ao controle ($p>0,05$) (Fig. 03) (Tab. 04), desse modo mostrando que o aumento observado na forma GSSG no paciente bipolar não tratado não é acompanhado por um aumento da forma GSH, mas sim por interconversão da forma GSH em GSSG possivelmente pela atividade da enzima glutationa-peroxidase, o que esta de acordo com o observado por Ranjekar *et al.* em 2003, o qual observou um aumento na atividade da glutationa-peroxidase, porém em pacientes tratados.

Andreazza *et al.* em 2007, também observaram alteração na Glutationa-peroxidase, porém com um aumento mais pronunciado em pacientes eutímicos sob tratamento e menor aumento na mania e sem alteração na depressão, enquanto que nós observamos que os

indivíduos eutímicos sob tratamento tiveram níveis de glutationa similares ao do controle, não caracterizando assim, uma possível alteração na atividade da glutationa-peroxidase neste grupo.

No entanto Ozcan *et al.* Em 2004, demonstraram que a atividade da glutationa-peroxidase está diminuída no pré-tratamento em indivíduos com distúrbio afetivo quando comparados ao pós-tratamento e controle. Já Aliyazicioglu *et al.* em 2007, demonstraram em neutrófilos e linfócitos de pacientes com distúrbio bipolar que em relação ao pré-tratamento o pós-tratamento diminui a atividade da glutationa-peroxidase. Devido tais controvérsias não nos é possivel ter uma melhor conclusão de qual o real padrão para a alteração nessa via, se está aumentada ou diminuída no transtorno bipolar.

O padrão mais elevado de GSSG , da CAT e da SOD no transtorno bipolar pode ser devido a um aumento do estresse oxidativo. Devido o estresse oxidativo, estaria havendo uma maior formação de espécies de oxigênio reativo, dentre estes o ânion superóxido (O_2^{*-}) o qual é alvo da SOD gerando peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que é decomposto pela catalase gerando simplesmente água e o oxigênio molecular ou pela glutationa-peroxidase promovendo a oxidação da glutationa gerando GSSG, (FREY *et al.* 2007). Assim, um desbalanço no sistema antioxidante pode favorecer ao processo de peroxidação lipídica e dano protéico. Medicamentos como o lítio funcionaria como um agente antioxidante, já o haloperidol tem demonstrado aumentar a atividade de estresse oxidativo e a clorpromazina apresenta dados controversos (FREY *et al.*, 2007).

Nos últimos anos têm sido mostradas evidências de que a homocisteína, um aminoácido contendo enxofre que participa da via de metabolismo da metionina, quando elevada no plasma representa um fator de risco para déficit cognitivo, demência e particularmente doença de Alzheimer, e está associada a lesões da substância branca e infarto cerebral assintomático em pessoas idosas saudáveis (DITTMANN *et al.*, em 2007), além de que a homocisteína pode eliciar respostas de dano ao DNA de neurônios que promovem apoptose e hipersensibilidade a excitotoxicidade (KRUMAN *et al.*, 2000).

Dittmann *et al.* (2007), observou a existência de uma associação de déficit cognitivo com elevação no nível de homocisteína em pacientes bipolar eutímicos, com base nesta evidência investigamos se poderia haver uma correlação em nosso estudo com tal metabólito. Nossos

resultados mostraram não haver nenhuma diferença significativa tanto para os indivíduos sem tratamento, quanto para os indivíduos eutímicos em tratamento (Fig 04).

É importante afirmar que Dittmann *et al.* (2007), só observaram diferença significativa para o grupo masculino e no grupo total de pacientes, não observando diferença no grupo formado só por mulheres e que os valores encontrados não estão acima dos limites aceitáveis descritos na literatura, que vai de 5 a 15 µmol/L (SACHDEV, 2004; FONSECA, 2007). Neste estudo, dos nove indivíduos eutímicos em tratamento apenas um é do sexo masculino (Tab. 03) e no grupo de indivíduos sem tratamento apenas quatro indivíduos puderam ser analisados dos quais todos eram mulheres (Tab. 02), estando assim estes dados de acordo com o observado por Dittmann *et al.* (2007), no entanto a falta de um grupo amostral maior prejudica uma melhor conclusão a respeito de tal associação.

O grande desvio observado na dosagem de homocisteína no grupo de pacientes tratados, foi em virtude dos indivíduos 4 e 5 apresentarem valores extremos (5,4 e 17,4 µmol/L respectivamente) (Tab. 04). Tais valores podem ser em virtude do fato de a primeira ter sido submetida a uma operação de redução do estômago 4 meses antes da coleta da amostra, em quanto que a segunda é uma senhora de 64 anos e o valor de referência para homocisteína acima de 65 anos é menor ou igual a 20 µmol/L, enquanto que entre 15 e 65 anos é menor ou igual a 15 µmol/L (Tab. 03 e 04).

Em virtude do exposto, observa-se que há na literatura uma carência de informações mais concisas a respeito das análises de catalase, SOD, glutationa e homocisteína, principalmente no que se refere a indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento, nos diferentes episódios de mania, hipomania e depressão e também durante os intervalos entre fases quando alguns indivíduos ficam sem tratamento, bem como um melhor controle relacionado a condições interferentes como clima e alimentação e a disponibilidade de um grupo amostral maior e mais homogêneo.

7 CONCLUSÃO

A partir destes resultados pode-se concluir que no transtorno bipolar há elevação nos níveis e da atividade de alguns biomarcadores (SOD e GSSG) para o estresse oxidativo, evidenciando a participação deste fenômeno neste transtorno mental.

A atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) mostra-se significantemente aumentada tanto para o grupo de indivíduos com transtorno bipolar tratados quanto os não tratados em relação ao grupo controle.

Os níveis de glutationa na forma oxidada (GSSG) em relação a forma reduzida apresenta-se significantemente maior nos indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento em relação ao grupo controle, enquanto que nos indivíduos com transtornos bipolares com tratamento não foi encontrado alterações significativas. Não há alterações sensíveis na quantidade de glutationa total em indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento e com tratamento em relação ao grupo controle.

Há uma pequena elevação, sem significância estatística na atividade da enzima catalase (CAT) nos indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento em relação ao grupo controle, enquanto que nos indivíduos com tratamento os índices desta atividade mostram-se normais .

Não há alterações sensíveis nos índices de homocisteína (Hcy), tanto nos indivíduos com transtorno bipolar sem tratamento, quanto nos indivíduos com transtorno bipolar tratados em relação ao grupo controle.

.

REFERÊNCIAS

AEBI, H. Enzymes 1: oxiredutases, transferases. In : BERGMEYER, H.U.(ed.) **Methods of Enzymatic Analysis.** New York: Academic Press, 1980, p.273-282.

ALIYAZICIOGLU, R. *et al*. Treatment with Lithium, Alone or in Combination with Olanzapine, Relieves Oxidative Stress but Increases Atherogenic Lipids in Bipolar Disorder. **J. Exp. Med**., v. 213, p.79-87, 2007.

AMORES-SANCHEZ, M.I. ; MEDINA, M.A. Glutamine, as a precursor of glutathione, and oxidative stress. **Molecular Genetics and Metabolism**., v. 60, p. 100-105, 1999.

ANDERSON, M. Determination of glutathione and glutathione dissulfide in biological sample. **Methods in Enzimology**, v.113, p. 548 – 555, 1969.

ANDREAZZA, A.C. *et al*. DNA damage in bipolar disorder. **Psychiatry Res**., v.153, n.1, p. 27-32, 2007a.

ANDREAZZA, A.C. *et al*. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. **J Psychiatr Res**., v. 41, n. 6, p. 523-9, Sep 7, 2007b.

ANDREASEN, NC. **Admirável Cérebro Novo**: vencendo a doença na era do genoma. Porto Alegre: Artmed, 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). **Informação e documentação -Referências- elaboração**. NBR- 6023. Rio de Janeiro, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT. **Informação e documentação** -

citações em documentos – apresentação. NBR-10520. Rio de Janeiro, 2002. 4p.

ATMACA, M. The effect of extract of ginkgo biloba addition to olanzepine on therapeutic effect and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia.Psychiatry and Clinical. **Neurosciences**, v. 59, p. 652-656, 2005.

BASE de Dados Descritores em Ciências da Saúde-DeCS. Disponível em:<www.bireme.br>. Acesso em: jan./mar. 2008.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W. ; PARADISO, M. A. **Neurociências:** desvendando o sistema nervoso. 2.ed. 3.reimp. Porto Alegre: Artmed, 2006.

BENES, F.M. ET AL. DNA Fragmentation decreased in schizophrenia but not bipolar disorder. **Arch Gen Psychiatry**, vol 60: 359-364, 2003.

BERLETT, B.S.; STADTMAN, E.R. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. **The Journal of Biological Chemistry**., v. 272, v.33, p. 20313-20316, 1997.

BERNARD, C. apud KAPLAN, H.I.; SADOCK, B. J. **Compêndio de Psiquiatria.** 9.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

BLASIAK, J. DNA demage and repair in type 2 diabetes mellitus. **Mutation Research**, v. 554, p.297-304. 2004.

BONAA. K.H.; NJOLSTAD, I.; UELAND, P.M. et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction (NORVIT trial investigators). **N Engl J Med**., v. 354, p. 1578 – 88, 2006.

CASTELL, P. L. P.; ALEJO, J. L. P. Métodos para medir el Dano Oxidativo**.** Trabajos de revisión. **Rev Cubana Med Milit**., v. 29, n.3, p.192-98, 2000.

CHUANG, D.M. Neuroprotective and neurotrophic of the mood stabilizer lithium; can it be used to treat neurodegenerative diseases? **Critical Reviews in Neurobiology**, v. 16, p. 83-90, 2004.

CHENIAUX, E**. Manual de Psicopatologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

COHEN, G.; HOCHSTEIN, P. Glutathione peroxidase. The primary agent for the elimination of hydrogen peroxide in erythrocytes. **Biochemistry**, n. 2, p.1420, 1963.

COOKE, M. S.; OLINSKI, R.; EVANS, M.D. Does measurement of oxidative damage to clinical significance? **Clínica Chimica Acta**, v. 365, p. 30-49, 2006.

DEMIRBAG, R.; YLMAX, R.; KOCYIGIT, A.. Relationship between DNA damage, total antioxidant capacity and coronary artery disease **Mutation Research,** v. 570, p.197-203, 2005.

DITTMANN, S. et al. Association of cognitive deficits with elevated homocysteine levels in euthymic bipolar patients and its impact on psychosocial functioning : preliminary results. **Bipolar Desorders**, v. 9, p. 63-70, 2007.

DONATO, R. S100B: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functinal roles. **International of Biochemistry and Cell Biology**, v. 33, p.637-68, 2001.

DOVAL, H.C. et al. Evidencias en Cardiologia V. **De los ensayos clínicos a las conductas terapêuticas.** Quinta edición ampliada y actualizada. Buenos Aires: EDIMED – GEDIC, 2008.

KRAEPLIM, E.,1989 apud KAPLAN, H.I.; SADOCK, B. J. **Compêndio de Psiquiatria.** 9.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

FALRET, J., 1854 apud KAPLAN, H.I.; SADOCK, B. J. **Compêndio de Psiquiatria.** 9.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

FAUST, F.; KASSIE, F.; KNASMULLER, S., BOEDECKER, R.H.; MANN, M.; MERSH-SUNDERMANN, V. The use of the alkaline comet assay with lymphocytes in human biomonitoring studies. **Mutation Research,** v. 566, p.209-229, 2004.

FONSECA, F.A.H. et al. **Doenças Cardiovasculares, apoio ao diagnóstico.** São Paulo: Planmark, 2007. V. 3.

FREEMAN, B. A.; CRAPO, J.D. Biology of Disease: free radicals and tissue. Injury**. Laboratory Investigation**, v. 47, n. 5**,** p.412-426, 1982.

FREY, B.N. *et al*. Increassed oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder, a twin case

report. Prog. **Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 31, n.1, p. 283-5, 2007.

FRIDOVICH, I. Superoxide Radical and Superoxide Dismutases. **Annual Reviews of Biochemistry**, v. 64, p. 97-112, 1995.

FROTSCHL, R.; WEICKARDT, S.; STASZEWSKI, S.; KAUFMANN, G.; KASPER, P. Effects of chlorpromazine with and without UV irradiation on gene expression of HepG2 cells. **Mutation Research**, v. 575, p.47-60, p. 2005.

FU - I, L. **Transtorno bipolar na infância e adolescência**. São Paulo: Segmento Farma, 2007.

GAO, D.; WEI, C.; CHEN, I.; HUANG, J.; YANG, S.; DIEHL, A.M. Oxidative DNA damage and DNA repair enzyme expression are inversely related in murine models of fatty liver disease. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**., v. 5, p. 1070-1077, 2004.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L.H.S.G.; ZUARDI, A. W. Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia. **Rev Bras Psiq Clín**., v. 25, n. 5/ 6, 1998.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L.H.S.G.; ZUARDI, A. W. Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia. **Rev Bras Psiq Clín**., v. 26, n. 1/ 2, 1999.

GULARTE, M.C.R. Referência Rápida aos critérios diagnósticos do DSM – IV – TR. **American Psychiatric Association.** 4. Ed.rev. – Porto Alegre : Artmed, 2003.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in Biology and Medicine.** Oxford: Clarendon Press, 1989. 543 p.

HOMOCYSTEINE LOWERING TRIALISTS' COLLABORATION, Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomized trials. **BMJ**, v.316, p. 894-8, 1998.

JOHNSTON-WILSON N.L; SIMS C.D; HOFMANN J.P; ANDERSON L; SHORE A.D; TORREY E.F; et al. Disease-specific alterations in frontal cortex brain proteins in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. The Stanley Neuropathology Consortium. **Molecular psychiatry**., v. 5, p. 142-9, 2000.

KAPLAN, H.I.; SADOCK, B. J. **Tratado de Psiquiatria**. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 1999.

KAPLAN, H.I.; SADOCK, B. J. **Compêndio de Psiquiatria.** 9.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

KAPCZINSKI, F. O transtorno bipolar e a memória molecular dos episódios. **Jornal da Associação Brasileira de Psiquiatria.** Atualização Científica, ano XXIX- nº 5 , 2007.

KING, T.D.; JOPE, R.S. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 protects cells from intrinsic but not extrinsic oxidative stress. **Neuroreport**., v.16, p. 597-601, 2005.

KIRKMAN, H.J.; ROLFO, M.; FERRARIS, A.M.; GAETANI, G.F. Mechanisms of protetion of catalase by NADPH. Kinetics and stoichiometry. **Journal of Biological Chemistry. 274 :** 13908-18914, 1999.

KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M**.** Zinco, estresse oxidativo e atividade física. **Rev. Nutr**., Campinas v.16, n.4., Oct./Dec., 2003.

KRUMAN, I.I.; CULMSEE, C.; CHAN, S.L., et al. Homocysteine elicits a DNA damage in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. **J.Neurosci., 20**: 6920-6926, 2000.

KULOGLU, M. et al. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. **Neuropsychobiology**, v. 46, p.27-32, 2002a.

KULOGLU, M.; USTUNDAG, B.; ATMACA, M.; CANATAN, H.; TEZCAN, E.; CINKILINC, N. Lipid peroxidation and antoxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. **Cell Biochemistry and Function**, v. 20, p.171-5, 2002b.

KUPFER, D.J. The increasing medical burden in bipolar disorder. **JAMA**, v. 293, p. 2528-2530, 2005.

KUSS, F. **Agentes Oxidantes e antioxidantes.** Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul , 2005. (Trabalho apresentado em Seminário do Programa de Pós graduação em Ciências Veterinárias).

LAI, J. S.; ZHAO, C.; WARSH, J. J.; LI, P.P. Cytoprotection by lithium and valproate varies

between cell types and cellular stresses. **European Journal of Pharmacology**, v. 539, p.18-26, 2006.

LEÃO, R.A.C. **Estresse Oxidativo e atuação do sistema antioxidante como removedor de radicais livres no sangue periférico de pacientes hansenianos.** Belém, 2004. 72f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará. Belém, 2004.

LEONHARD, k., Apud MORENO, R.A.; MORENO, D.H. **Da psicose maníaco – depressiva ao Espectro Bipolar.** São Paulo: Segmento Farma, 2005.

LEVINE, J. ; OSHER, Y.; SELA, B.A.; BELMAKER, R.H. Elevated homocysteine levels in euthymic bipolar disorder patients. **Bipolar Disorder**., v. 5, Supl. 1, p. 64. 2003.

LOWRY, O.H.; ROSEBROUGH, N.J.; FARR, L.; RANDAL, R.J. Protein mensurament with the foliphenol reagent. **The Journal of biological chemistry***,* v.193, n.1, p. 265 – 275, 1951.

LONN, E.; YUSUF, S.; ARNOLD, M.J. et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. **N Engl J Med**., v. 354, p.1567 – 77, 2006.

MACHADO –VIEIRA, R.; LARA D.R.; PORTELA L.V.; GONÇALVES, C.A.; SOARES J.C.; KAPCZINSKI, F., at al. Elevated serum S100B protein in drug -free bipolar patients during first manic episode: a pilot study. **European Neuropsychopharmacology**, v.12, p.269-72, 2002.

MACHADO-VIEIRA, R. Avaliação neuroquímica de alterações tróficas e/ou dano neurõnio – glial durante episódio maníacos. 2005. PHD Thesis. University of São Paulo, 2005.

MACHADO – VIEIRA, R. et al. **Oxidative Stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode:** a possible role for lithium antioxidant effects. Mood DSisorders Program, HMIPV. Porto Alegre: Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre / Bipolar Disorder Research Program, Hospital Espírita de Porto Alegre, 2007.

MATÉS, J.M.; PÉREZ-GOMEZ, C.; DE CASTRO, I.N. Antioxidant Enzymes and Human Diseases. **Clinical Biochemistry**., v. 32, p. 595-603,1999.

MCCORD, JM.; FRIDOWICH, I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). **The Journal of Biological Chemistry**, v.244, p. 6049 -55, 1969.

McEWEN, B.S.. Physiology and neurobiology of stress and adaptation central role of the brain. **Physiol Rev**., v. 87, n.3, p. 873-904. jul. 2007.

MEIER, B.; SCHERK, C.; SCHIMIDT, M.; PARAK, F. pH – dependent inhibition by azide and fluoride of the iron superoxide dismutase from *Propionibacterium shermanii.* **Biochemistray Journal**, v. 331, p. 403-407, 1998.

MIGLIORE, L. ; FONTANA, I.; COLOGNATO, R. ; COPPEDE, F.; SICILIANO, G.; MURRI, L. Searching for the role and the most suitable biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's disease and in other neurodegenerative diseases. **Neurobiology of Aging**., v. 26, p. 587-595, 2005.

MORA, A.; ROSA, A.; FUENTES, J. M.; SOLER, G. ; CENTENO, F. Different mechanisms of protection against by valproate and of lithium. **European Journal of Biochemistry**, v. 266, p. 886-891, 1999.

MORA, A.: SABIO, G.; SOLER, G. ; CENTENO, F. Different dependence of lithium and valproate on P13K/PKB pathway. **Bipolar Disorder**, v. 4, p.195-200, 2002.

MORENO, R.A.; MORENO, D.H. **Da psicose maníaco – depressiva ao Espectro Bipolar.** São Paulo: Segmento Farma, 2005.

NEVES-PEREIRA, M.; MUNDO, E.; PIERANDREA, M.; KING, N.; MACCIARDI, F.; KENNEDY, J. The brain derived-neurotrophic factor gene confers susceptibiliy to pipolar disorder: evidence from a family-based association study. **Am J Hum Genet**., v. 71, p. 651-655, 2002.

NORDBERG, J.; ARNÉR, E.S.J. Reative oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. **Free Radical Biology & Medicine,** v. 31, p**.** 1287-1312, 2001.

OLIVEIRA, I.R.; SENA, E.P. **Manual de Psicofarmacologia Clínica.** 2.ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

ONGUR, D.; DREVETS, W.C.; PRICE, J.L.. Glial reduction in the subgenual prefromtal cortex in mood disorders. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, p.13290-5, 1998.

OSHER, Y.; SELA, B.A.; LEVINE, J.; BELMAKER, R.H. Elevated homocysteine levels in euthymic bipolar disorder patients showing funcional deterioration. **Bipolar Disorder**, v. 6, p. 82-86, 2004.

OZCAN, M. E.; GULEC, M.; OZEROL, E.; POLAT, R., AKYOL . Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disordes. **International clinical psychopharmacology,** v.19, p. 89-95, 2004.

PINHEIRO, M.C.N. **Exposição mercurial e defesas antioxidantes em mulheres ribeirinhas da Amazônia.** Belém, 2005. 166 f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará. Belém, 2005.

POST, R. M. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. **Neurosci Bioehav Rev**. 31(6); 858-73. 2007.

RANJEKAR, P. K.; HINGE, A.; HEGDE, M. V.; GHATE, M.; KALE, A..; SITASAWAD, S. et al. Decrease antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturatiod fatty acids in schizophrenic and disorde patients. **Psychiatry Research**, v. 121, p.109-22, 2003.

ROTHERMUNDT, M.; PETERS, M.; PREHN, J. H.; AROLT, V. S100B in brain damage and neurodegeneration. **Microscopy Research and Technique**, v. 60, p. 614- 32, 2003.

ROY, D; PATHAK, D.N.; SINGH. Effects of chlorpromazine on the activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the various regions of aging rat brain. **J Neurochen**., v. 42, p. 628-33, 1984.

SACHDEV, P. Homocisteína e transtornos psiquiátricos. Artigo de revisão. **Rev. bras. Psiquiatr**., São Paulo, v. 26, n.1, mar. 2004.

SCHROETER, M. L.; ABDUL-KHALIQ, H.; DIEFENBACHER, A.; BLASIG, I.E. S100B is increased in mood disorders and be reduced by antidepreeeive treatament. **Neuroreport**., v. 13, p.1675-8, 2002.

SELEK, S. *et al*. The course of nitric oxide and suporoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. **J Affect Disord**., v. 107, n.1/3, p. 89-94, 2008.

SHAO, L..; YOUNG, L.T.; WANG, J. F. Chronic treatment with mood stabilizers lithium and valproate prevents excitotoxicity by inhibiting oxidative stress in rat cerebral cortical cells. **Biol Psychiatry**, v. 58, p. 879-84, 2005.

SIES, H. Glutathione and its role in cellular functions. **Free Radical Biology & Medicine,** v. 27, p. 916-921, 1999.

SIGALOV, A.B.; STERN, L.J. Enzimatic repair of oxidative damage to human apolopoprotein A-I. **FEBS Letters**, v. 433, p. 196-200, 1998.

SKLAR, P. et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. **Mol Psychiatry**, v. 7, p.579-593, 2002.

SONENREICH, C. ; BASSITT, W. **O conceito de Psicopatologia, distúrbio psíquico, doença, anormalidade.** São Paulo: Manole, 1979.

STORZ, G.; IMLAY, J. A. Oxidative Stress. **Current Opinion in Microbyology,** v. 2, p. 188 – 194, 1999.

TEIXEIRA, H. D.;SCHUMACHER, R. I.; MENEGHINI, R. Lower intracellular hydrogen peroxide levels in cells overexpressing CuZn-superoxide dismutase. Proceedings of the National Academy of Sciences of U S A. 95(14):7872–7875, 1998.

TOOLE, J.F.; MALINOW, M.R.; CHAMBLESS, L.E. et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death : the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. **JAMA**, v. 291, p. 565 – 75, 2004.

WHO . **Classificação dos Transtornos Mentais e de Comportamento da CID – 10. Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas.** Porto Alegre: Artmed, 1993.

WHO. **Classificação dos Transtornos Mentais e de Comportamento da CID – 10. Casos Clínicos de Adultos** : as várias faces dos transtornos mentais. Porto Alegre: Artmed, 1998.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

PROJETO : ESTRESSE OXIDATIVO E TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR

1.Afirmação introdutória

Você está sendo convidado a participar como voluntário em uma pesquisa sem fins

lucrativos. Após ser esclarecido sobre as informações a seguir e entendê-las perfeitamente, se concordar em fazer parte da pesquisa terá de assinar este documento que está em 02 vias.

2.Objetivo do estudo

Seu médico diagnosticou em você uma doença conhecida como transtorno do humor bipolar, que provoca em você tristeza, vontade de chorar, crises de choro, desânimo, perda da sua energia,falta de vontade de trabalhar, de se alimentar,de se divertir, diminuição da vontade de fazer sexo, provoca também pensamentos ruins, idéias de se matar, só vê coisas ruins na vida ou então você pode apresentar fases em que você fica numa situação que é o contrário do descrito acima, com agressividade aumentada, agitação, gastos exagerados e doação de seus bens, provocando grandes prejuízos a sua pessoa. Neste estudo, não serão administrados medicamentos, pois através de uma coleta única de sangue poderão ser determinadas certas características que talvez possam explicar melhor a causa da sua doença.

3. Procedimentos a serem seguidos

Após você ter assinado o termo de consentimento informado, seu médico irá avaliar a sua história médica, fazer seu exame físico e coletar amostra de seu sangue para os exames de laboratório.

4. Desconforto e Riscos

Nenhum medicamento será testado em você e o único desconforto será o da coleta de sangue, através da punção venosa.

Não haverá nenhum risco para você.

5. Benefícios

Ao participar deste estudo você estará colaborando para um maior conhecimento médico e científico da sua doença, colaborando na melhora do seu tratamento e de outras pessoas que sofrem dessa doença.

6. Exclusão

Você está participando voluntariamente deste estudo e poderá se recusar a participar do mesmo a qualquer momento, sem penalidades nem perda dos seus benefícios.

7. Sigilo

A menos que sejam requeridos por lei, apenas o investigador, a Comissão de Ética irão ter acesso a dados confidenciais os quais identificam você pelo nome. Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou em publicações, no entanto você não será identificado nestas apresentações. Todo o material biológico coletado neste estudo será exclusivamente utilizado para esta pesquisa

8. Novas Descobertas

Se no decorrer deste estudo ou ao seu final surgir alguma conclusão relevante para benefício no tratamento do transtorno do humor bipolar, você será informado a esse respeito.

9. Pessoas para contato

O pesquisador ou o seu substituto responderão a todas as perguntas . Se você tiver

dúvidas no decorrer deste estudo, poderá dirigi-las ao Dr. Max Nazareno Barra Feio, no Departamento de Clínicas Integradas, no Centro de Ciências da Saúde (CCS – UFPA), Fone: 3201- 6836.
Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CEP-CCS / UFPA) – Complexo de sala de aula / CCS – 13 – Campus Universitário, nº 01, Guamá – CEP :66075-110 – Belém – Pará. Tel / 32018028. E-mail: cepccs@ufpa.br

10. Participação Voluntária

Voce está participando voluntariamente deste estudo. Você pode se recusar a participar do mesmo a qualquer momento, sem penalidade nem perda dos benefícios que você já tem direito.

Consentimento Informado

Li o texto acima e estou ciente do conteúdo deste formulário de consentimento. Minhas perguntas foram respondidas . Consinto voluntariamente em participar.Recebi uma cópia deste formulário de consentimento.

Nome do paciente: _____
Assinatura_____data:__ /__/___
Nome do investigador_____
Assinatura:_____ data:__/__ /__
Nome da testemunha:_____
Assinatura:_____data:__ /__ /__
Pessoa que conduziu o Termo de Consentimento_____
Assinatura:_____ data:__ /__ /__

APÊNDICE B

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

I . HISTÓRIA PSIQUIÁTRICA

1) IDENTIFICAÇÃO :

NOME:
IDADE: **SEXO: M ( ) F ( )**
ESTADO CIVIL: **NATURALIDADE:**
PROFISSÃO: **RELIGIÃO:**
PROCEDÊNCIA:
RESIDÊNCIA:

FONE:

2) QUEIXA PRINCIPAL :

3) HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL :

4)DOENÇAS ANTERIORES :

5) ANTECEDENTES PESSOAIS :

6) ANTECEDENTES FAMILIARES

II . ESTADO MENTAL

A) DESCRIÇÃO GERAL:

B) DISPOSIÇÃO DE ÂNIMO, SENTIMENTO E AFETO:

C) DISTÚRBIO DA PERCEPÇÃO:

D) PROCESSO DO PENSAMENTO:

CURSO :

CONTEÚDO :

E) ORIENTAÇÃO :

F) MEMÓRIA :

G) CONTROLE DO IMPULSO :

H) INTELIGÊNCIA :

I) JUIZO :

J) INSIGHT:

K) CREDIBILIDADE :

III. EXAME FÍSICO GERAL, NEUROLÓGICO E EXAMES COMPLEMENTARES

IV. SUMÁRIO DOS ACHADOS POSITIVOS :

V. DIAGNÓSTICO :

ANEXOS

ANEXO A

Universidade Federal de Pará

CEP-CCS/UFPA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

Carta: 017/07 CEP-CCS/UFPA Belém, 9 de fevereiro de 2007.

Ao: Profª. Max Nazareno Barra Feio.

Senhor Pesquisador,

Temos a satisfação de informar que seu projeto de pesquisa intitulado "Estresse oxidativo e transtorno do humor bipolar" sob o protocolo nº 005/07 CEP-CCS/UFPA, foi apreciado e aprovado em ata na reunião do dia 8 de fevereiro de 2007.

Assim, V. Sa. tem o compromisso de entregar o relatório do mesmo até o dia 30 de dezembro de 2007, no CEP-CCS/UFPA, situado no Campus Universitário do Guamá, Campus profissional, no Complexo de sala de aula do CCS – sala 13 (Altos).

Atenciosamente,

Prof. *M. Sc.* Wallace Raimundo Araújo dos Santos
Coordenador do CEP-CCS/UFPA

Prof. M.Sc. Wallace Raimundo A. dos Santos
Coordenador do CEP-CCS-UFPA

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CEP-CCS/UFPA) - Complexo de Sala de Aula/ CCS - Sala 13 - Campus Universitário, nº 01, Guamá – CEP: 66075-110 - Belém-Pará. Tel./Fax. 3201-8028/3201-7735 E-mail: cepccs@ufpa.br

ANEXO B

Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão

Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton, 1960) – versão adaptada de Blacker (2000)

Instruções: Em cada item, escolha o escore que melhor caracteriza o paciente na última semana. Assinale sua opção no espaço apropriado ( ).

1 – HUMOR DEPRIMIDO (tristeza, desesperança, desamparo, menos valia)

0 ( ) Ausente.
1 ( ) Sentimentos são relatados somente se perguntados.
2 ( ) Sentimentos são relatados espontaneamente com palavras.
3 ( ) Comunica esses sentimentos não verbalmente, ou seja, na expressão facial, postura, voz e a tendência ao choro.
4 ( ) Paciente comunica quase exclusivamente esses sentimentos, espontaneamente, tanto em seu relato verbal como na comunicação não verbal.

2 – SENTIMENTOS DE CULPA

0 ( ) Ausentes.
1 ( ) Auto-recriminação; acha que decepcionou outras pessoas.
2 ( ) Idéias de culpa ou ruminações sobre erros ou ações do passado.
3 ( ) Acha que a doença atual é um castigo; delírio de culpa.
4 ( ) Ouve vozes que acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3 – SUICÍDIO

0 ( ) Ausente.
1 ( ) Acha que a vida não vale a pena.
2 ( ) Gostaria de estar morto ou qualquer cogitação sobre possível morte para si mesmo.
3 ( ) Idéias ou gestos suicidas.
4 ( ) Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marque 4).

4 – INSÔNIA INICIAL

0 ( ) Sem dificuldade para iniciar o sono.
1 ( ) Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, ou seja, mais que meia hora.
2 ( ) Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5 – INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0 ( ) Sem dificuldade.
1 ( ) Queixa-se de ficar com inquietude e perturbação durante a noite.
2 ( ) Acorda durante a noite – qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para necessidades fisiológicas).

6 – INSÔNIA TERMINAL (madrugada)

0 ( ) Sem dificuldade.
1 ( ) Acorda de madrugada, mas volta a dormir.
2 ( ) Não consegue voltar a dormir se acordar de madrugada ou sair da cama.

7 – TRABALHO E ATIVIDADES

0 ( ) Sem dificuldades.
1 ( ) Pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionados a atividades, trabalho ou passatempos.
2 ( ) Perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho relatado diretamente pelo paciente ou indiretamente, por meio de falta de iniciativa, indecisão, vacilação (sente que precisa se forçar para trabalhar ou desenvolver atividades).
3 ( ) Redução do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. Marque 3 se não ocupa pelo menos três horas/dia em atividades (trabalho ou passatempos), exceto as de rotina.
4 ( ) Parou de trabalhar devido à doença atual. Marque 4 se o paciente não desenvolve atividades além das de rotina ou deixa de executá-las sem ajuda.

8 – RETARDO (lentificação do pensamento e discurso, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora)

0 ( ) Pensamento e discurso normais.
1 ( ) Discreta lentificação durante a entrevista.
2 ( ) Óbvia lentificação durante a entrevista.
3 ( ) Entrevista difícil.
4 ( ) Estupor.

9 – AGITAÇÃO

0 ( ) Nenhuma.
1 ( ) Inquietude.
2 ( ) Brinca com as mãos ou cabelos, etc.
3 ( ) Movimenta-se, não consegue sentar-se quieto durante a entrevista.
4 ( ) Retorce as mãos, rói unhas, puxa cabelos, morde lábios.

10 – ANSIEDADE PSÍQUICA

0 ( ) Sem problemas.
1 ( ) Tensão e irritabilidade subjetivas.
2 ( ) Preocupação excessiva com trivialidades.
3 ( ) Atitude apreensiva aparente na fisionomia ou no discurso.
4 ( ) Medos expressos espontaneamente.

11 – ANSIEDADE SOMÁTICA (concomitantes fisiológicos da ansiedade: GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarréia, cólicas, eructação; CV: palpitação, cefaléias. Resp.: hiperventilação, suspiros; sudorese; ter que urinar freqüentemente)

0 ( ) Ausente.
1 ( ) Leve: Sintomas menores relatados quando inquirido.
2 ( ) Moderado: Paciente descreve espontaneamente sintomas não incapacitantes.
3 ( ) Grave: Maior número e freqüência que 2; acompanhado de estresse subjetivo e prejudica o funcionamento normal.
4 ( ) Incapacitante: Numerosos sintomas, persistentes ou incapacitantes na maior parte do tempo; ataques de pânico.

12 – SINTOMAS SOMÁTICOS (apetite, digestivo)

0 ( ) Nenhum.
1 ( ) Perda de apetite, mas come sem necessidade de encorajamento. Peso no abdome.
2 ( ) Dificuldade para comer sem encorajamento ou insistência. Pede ou requer laxantes ou medicação para sintomas gastrointestinais.

13 – SINTOMAS SOMÁTICOS (gerais)

0 ( ) Nenhum.
1 ( ) Peso ou lassidão em membros, costas ou cabeça. Dores nas costas, cabeça ou musculares. Perda de energia e fatigabilidade.
2 ( ) Marque 2 para qualquer sintoma bem definido.

14 – SINTOMAS GENITAIS (perda da libido, distúrbios menstruais)

0 ( ) Ausentes, ou informação insuficiente.
1 ( ) Leves: redução da libido ou desempenho sexual insatisfatório; tensão pré-menstrual leve.
2 ( ) Graves: desinteresse ou impotência; tensão pré-menstrual grave.

15 – HIPOCONDRIA

0 ( ) Ausente.
1 ( ) Auto-observação (corporal) aumentada.
2 ( ) Preocupação excessiva com a saúde.
3 ( ) Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.
4 ( ) Delírio hipocondríaco.

16 – PERDA DE PESO (Avalie A ou B)

A. De acordo com o paciente.
0 ( ) Nenhuma.
1 ( ) Provável emagrecimento associado à doença atual.
2 ( ) Perda de peso indubitável (de acordo com o paciente).

B. Com base em medidas semanais.
0 ( ) Menos de 0,5 kg de perda de peso na semana.
1 ( ) Mais de 0,5 kg de perda de peso na semana.
2 ( ) Mais de 1,0 kg de perda de peso na semana.

17 – CRÍTICA

0 ( ) Reconhece estar deprimido e doente ou não estar deprimido esta semana.
1 ( ) Reconhece estar doente, mas atribui isso à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, ao vírus, à necessidade de descanso, etc.
2 ( ) Nega estar doente.

ESCORE TOTAL DA HAM-D DE 17 ITENS: _____ (Faixa de variação: 0-50)

18 – VARIAÇÃO DIURNA

A. Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marque "nenhuma".
0 ( ) Nenhuma.
1 ( ) Pior de manhã.
2 ( ) Pior à tarde.

B. Quando presente, aponte a gravidade da variação. Marque "nenhuma" caso NÃO haja variação.
0 ( ) Nenhuma.
1 ( ) Leve.
2 ( ) Grave.

Nota: Apenas o escore referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) deve ser incluído no escore final. O item 18A não deve ser computado.

19 - DESPERSONALIZAÇÃO E DESREALIZAÇÃO

0 ( ) Ausente.
1 ( ) Leve.
2 ( ) Moderada.
3 ( ) Grave.
4 ( ) Incapacitante.

20 - SINTOMAS PARANÓIDES

0 ( ) Nenhum.
1 ( ) Desconfiança.
2 ( ) Idéias de referência.
3 ( ) Delírios de referência e perseguição.

21 - SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

0 ( ) Nenhum.
1 ( ) Leves.
2 ( ) Graves.

SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ITENS (EXCETO 18A)

ESCORE TOTAL DA HAM-D DE 21 ITENS: _____ (Faixa de variação: 0-62)

22 - DESAMPARO

0 ( ) Ausente.
1 ( ) Sentimentos subjetivos extraídos apenas pela entrevista.
2 ( ) Paciente relata espontaneamente sentimentos de desamparo.
3 ( ) Necessita de insistência, orientação e reasseguramento para completar tarefas.
4 ( ) Requer assistência para se vestir, comer ou realizar higiene pessoal.

23 - DESESPERANÇA

0 ( ) Ausente.
1 ( ) Dúvida intermitente de que "as coisas irão melhorar", mas pode ser reassegurado.
2 ( ) Consistentemente se sente desesperançado, mas aceita reasseguramentos.
3 ( ) Expressa sentimentos de desencorajamento, desespero e pessimismo quanto ao futuro que não podem ser desfeitos.
4 ( ) Espontânea e inapropriadamente persevera "nunca VOU melhorar" ou equivalente.

24 - BAIXA AUTO-ESTIMA

0 ( ) Ausente.
1 ( ) Indica sentimentos de inutilidade (perda da auto-estima) apenas quando perguntado.
2 ( ) Paciente indica espontaneamente sentimentos de inutilidade.
3 ( ) Difere de (2) acima por grau: paciente relata espontaneamente que é "ruim", "inferior".
4 ( ) Delírios de inutilidade.

ESCORE TOTAL DA HAM-D DE 24 ITENS: _____ (Faixa de variação: 0-70)

NB: A aplicação da escala deve ser feita sempre pelo mesmo pesquisador.

ANEXO C

Roteiro de Entrevista para Preenchimento do EAM-m

Young Mania Rating Scale – YMRS (Young et al., 1978) – tradução, adaptação, modificação e elaboração de catálogo de definições de sintomas com roteiro de entrevista semi-estruturada por Vilela e Loureiro (2000)

Instruções

A entrevista de avaliação para preenchimento da EAM-m é, *a priori*, não-estruturada. As perguntas descritas aqui são APENAS um roteiro para que, na avaliação do paciente maníaco, nenhum dos itens da EAM-m deixe de ser avaliado. Portanto, o avaliador tem liberdade de realizar outras perguntas que julgar necessárias para avaliação de um determinado item ou, então, omitir algumas das perguntas listadas aqui, se o paciente (ou a observação direta) já tiver oferecido informações sobre o item a que elas se referem.

A escala deve ser pontuada somente após o término da entrevista, e não no decorrer dela. Não é necessário que o paciente tenha todos os itens descritos em uma determinada chave de gradação, mas apenas um, o que basta para que essa chave seja marcada.Considerar a alteração que permeia a maior parte da entrevista.

Entrevista

Item	Perguntas-guia
	Qual o seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Com quem você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?)
11. *Insight*	Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? O seu comportamento [jeito de agir ou de ser] tem sido diferente ultimamente? (Como?) (Você está doente? Quais são os sintomas da sua doença? Tem algum problema na cabeça? Você precisa de tratamento? Precisa tomar remédios?) [*Confrontar se necessário*]
4. Sono	Ultimamente, você tem sentido dificuldade para dormir? Quantas horas à noite você tem dormido? Quantas horas você normalmente costuma dormir? (Quantas horas a menos você tem dormido?) Ultimamente, você precisa de menos horas de sono para se sentir descansado e bem-disposto? [*Confrontar se necessário*]
5. Irritabilidade	Nos últimos dias você está impaciente ou irritável com as outras pessoas? (As pessoas têm deixado você nervoso?) Você está tão irritado [ou nervoso] que começa a brigar com as pessoas ou a gritar com elas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou a quebrar objetos?) [OBSERVAR e confrontar se necessário]
2. Atividade psicomotora	Ultimamente, você tem se sentido mais disposto ou animado que o habitual? Você está se sentindo com muita energia? Sente-se inquieto ou agitado? Você sente vontade de fazer várias coisas ao mesmo tempo? [*OBSERVAR e confrontar se necessário*]
3. Interesse sexual	Você tem pensado muito em sexo? Tem tido algum tipo de comportamento sexual que não era habitual antes, ou que tem causado problemas com as outras pessoas? (Você tem estado muito "paquerador"? Alguém reclamou de algo que você tenha feito neste sentido? Alguém reclamou do seu comportamento sexual?) [*OBSERVAR e confrontar se necessário*]
6. Fala	Ultimamente, você está mais falante que o normal? As pessoas falam que você está muito falante ou mais falante que o habitual? (As pessoas têm dificuldade de entender ou interromper você? As pessoas têm dificuldades em conversar com você?) [*OBSERVAR*]
8. Conteúdo do pensamento	Ultimamente, você tem tido pensamentos diferentes ou estranhos, ou idéias ou planos que antes não passavam pela sua cabeça? Quais seus planos para o futuro? (O que você tem vontade de fazer?) Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm inveja de você? Você acredita que tem alguma coisa importante para fazer no mundo? Você se considera famoso? Você tem alguma relação especial com alguém importante ou famoso?
1. Humor elevado	Ultimamente, como você se sente? Como tem estado o seu humor (alegre, triste, irritável?) (Se deprimido: Você acredita que pode melhorar?) Como este sentimento tem afetado o seu dia-a-dia? (Você está mais alegre [confiante ou otimista] que o habitual? Ultimamente, você está tão bem ou alegre, que as outras pessoas acham que você não está no seu normal? Você está tão alegre que isso lhe trouxe problemas?) [*OBSERVAR*]

Encerramento

Estas eram as perguntas que eu precisava fazer. Tem alguma que você considera importante dizer, que eu não perguntei ou algo que gostaria de perguntar?

Observação

Os itens 7, 9 e 10 da EAM-m são preenchidos exclusivamente a partir da observação direta.

Definição dos itens da EAM-M

Item – Definição	Graus
1. Humor e afeto elevados Este item compreende uma sensação difusa e prolongada, subjetivamente experimentada e relatada pelo indivíduo, caracterizada por sensação de bem-estar, alegria, otimismo, confiança e ânimo. Pode haver um afeto expansivo, ou seja, uma expressão dos sentimentos exagerada ou sem limites, associada à intensa relação com sentimentos de grandeza (euforia). O humor pode ou não ser congruente ao conteúdo do pensamento.	(0) Ausência de elevação do humor ou afeto (1) Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado (2) Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, autoconfiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento (3) Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso (4) Eufórico; risos inadequados, cantando (X) Não avaliado
2. Atividade motora – Energia aumentadas Este item compreende a psicomotricidade – e expressão corporal – apresentada pelo paciente, incluindo a sua capacidade em controlá-la, variando desde um grau de normalidade, até um estado de agitação, com atividade motora sem finalidade, não influenciada por estímulos externos. O item compreende ainda o relato subjetivo do paciente, quanto à sensação de energia, ou seja, capacidade de produzir e agir.	(0) Ausente (1) Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora (2) Apresenta-se animado ou com gestos aumentados (3) Energia excessiva; às vezes, hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado) (4) Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado) (X) Não avaliado
3. Interesse sexual Este item compreende idéias e/ou impulsos persistentes relacionados a questões sexuais, incluindo a capacidade do paciente em controlá-los. O interesse sexual pode restringir-se a pensamentos e desejos não concretizados, em geral verbalizados apenas após solicitação, podendo chegar até a um comportamento sexual frenético e desenfreado, sem qualquer controle ou crítica quanto a riscos e normas morais.	(0) Normal; sem aumento (1) Discreta ou possivelmente aumentado (2) Descreve aumento subjetivo, quando questionado (3) Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto-relato de hipersexualidade (4) Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas (X) Não avaliado
4. Sono Este item inclui a redução ou a falta na capacidade de dormir, e/ou a redução ou falta de necessidade de dormir, para sentir-se bem-disposto e ativo.	(0) Não relata diminuição do sono (1) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual (2) Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual (3) Relata diminuição da necessidade de sono (4) Nega necessidade de sono (X) Não avaliado
5. Irritabilidade Este item revela a predisposição afetiva para sentimentos/emoções como raiva ou mau-humor apresentados pelo paciente diante de estímulos externos. Inclui baixo-limiar à frustração, com reações de ira exagerada, podendo chegar a um estado constante de comportamento desafiador, querelante e hostil.	(0) Ausente (2) Subjetivamente aumentada (4) Irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria (6) Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo (8) Hostil; não cooperativo; entrevista impossível (X) Não avaliado
6. Fala (velocidade e quantidade) Este item compreende a velocidade e a quantidade do discurso verbal apresentado pelo paciente. Inclui sua capacidade de percebê-lo e controlá-lo, por exemplo, diante de solicitações para que permaneça em silêncio ou permita que o entrevistador fale.	(0) Sem aumento (2) Percebe-se mais falante do que o (2) seu habitual (4) Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborréico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala) (6) Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador) (8) Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador) (X) Não avaliado

7. Linguagem – Distúrbio do pensamento Este item refere-se a alterações da forma do pensamento, avaliada pelas construções verbais emitidas pelo paciente. O pensamento pode estar mais ou menos desorganizado, de acordo com a gravidade das alterações formais do pensamento, descritas a seguir: • Circunstancialidade: fala indireta que demora a atingir o ponto desejado, mas eventualmente vai desde o ponto de origem até o objetivo final, a despeito da superinclusão de detalhes e observações irrelevantes; • Tangencialidade: incapacidade para manter associações do pensamento dirigidas ao objetivo – o paciente nunca chega do ponto inicial ao objetivo final desejado; • Fuga de idéias: verbalizações rápidas e contínuas, ou jogos de palavras que produzem uma constante mudança de uma idéia para outra; as idéias tendem a estar conectadas e, mesmo em formas menos graves, podem ser difíceis de ser acompanhadas pelo ouvinte; • Ecolalia consonante: repetição automática de palavras ou frases, com entonação e forma que produzem efeito sonoro de rima; • Incoerência: fala ou pensamento essencialmente incompreensíveis aos outros, porque as palavras ou frases são reunidas sem uma conexão com lógica e significado, podendo chegar à incoerência gramatical e à salada de palavras.	(0) Sem alterações (1) Circunstancial; pensamentos rápidos (2) Perde objetivos do pensamento; muda de assunto freqüentemente; pensamentos muito acelerados (3) Fuga de idéias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante (4) Incoerência; comunicação impossível (X) Não avaliado
8. Conteúdo Este item compreende idéias e crenças apresentadas pelo paciente, variando, de acordo com a intensidade, de idéias novas e/ou incomuns ao paciente, ideação supervalorizada (ou seja, crença falsa, intensamente arraigada, porém susceptível à argumentação racional), a delírios (crenças falsas, baseadas em inferências incorretas sobre a realidade, inconsistentes com a inteligência e antecedentes culturais do paciente, e que não podem ser corrigidas pela argumentação). Conteúdos comumente encontrados no paciente maníaco incluem: (1) idéias místicas, de conteúdo religioso, referindo-se à atuação de entidades sobre o paciente, outras pessoas ou fatos; (2) idéias paranóides, *i.e*, crença de estar sendo molestado, enganado ou perseguido; (3) idéias de grandeza, *i.e*, concepção exagerada da própria importância, poder ou identidade, incluindo posses materiais, qualidades incomuns e relacionamentos especiais com personalidades famosas ou entidades místicas; (4) idéias de referência, *i.e*, crença de que o comportamento dos outros tem relação consigo próprio ou de que eventos, objetos ou outras pessoas possuem um significado particular e incomum para si – p. ex., freqüentemente acredita que os outros estão falando de si.	(0) Normal (2) Novos interesses e planos compatíveis com a condição sociocultural do paciente, mas questionáveis (4) Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição socioeconômica do paciente; hiper-religioso (6) Idéias supervalorizadas (8) Delírios (X) Não avaliado
9. Comportamento disruptivo agressivo Este item compreende a atitude e as respostas do paciente ao entrevistador e à situação da entrevista. O paciente pode apresentar-se desconfiado ou irônico e sarcástico, mas ainda assim respondendo aos questionamentos, ou então não cooperativo e francamente agressivo, inviabilizando a entrevista.	(0) Ausente, cooperativo (2) Sarcástico; barulhento, às vezes; desconfiado (4) Ameaça o entrevistador, gritando; entrevista dificultada (6) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível (X) Não avaliado
10. Aparência Este item compreende a apresentação física do paciente, incluindo aspectos de higiene, asseio e modo de vestir-se.	(0) Arrumado e vestido apropriadamente (1) Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados (2) Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero (3) Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante (4) Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras (X) Não avaliado

11. *Insight* (discernimento)

Este item refere-se ao grau de consciência e compreensão do paciente quanto ao fato de estar doente. Varia tanto de um entendimento adequado (afetivo e intelectual) quanto à presença da doença, passando por concordância apenas diante de argumentação, chegando a uma negação total de sua enfermidade, referindo estar, em seu comportamento, normal e não necessitando de qualquer tratamento.

(0) *Insight* presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento
(1) *Insight* duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento
(2) *Insight* prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento
(3) *Insight* ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento
(4) *Insight* ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento
(X) Não avaliado

Folha de Respostas

EAM-m

Item	Escore
1. Humor elevado	
2. Atividade e energia aumentadas	
3. Interesse sexual	
4. Sono	
5. Irritabilidade	
6. Fala (velocidade e quantidade)	
7. Linguagem – Distúrbio do pensamento	
8. Conteúdo do pensamento	
9. Comportamento disruptivo agressivo	
10. Aparência	
11. *Insight* (discernimento)	
Escore final	

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo