

Transtorno de Humor Bipolar e sua relação com o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF): uma revisão de literatura

Bipolar Mood Disorder and its relationship with brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a review of literature

DOI:10.34119/bjhrv6n6-047

Recebimento dos originais: 02/10/2023

Aceitação para publicação: 01/11/2023

Denise Ramos Costa

Mestre em Saúde Pública pela Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP)

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Afya

Endereço: Rua 02 Quadra 07, s/n, Jardim dos Ipês, Porto Nacional – TO, CEP: 77500-000

E-mail: costarezende123@gmail.com

Guilherme Silva de Melo

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Afya

Endereço: Rua 02 Quadra 07, s/n, Jardim dos Ipês, Porto Nacional – TO, CEP: 77500-000

E-mail: melo-guilherme@hotmail.com

Kaio José da Silva Feitosa

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Afya

Endereço: Rua 02 Quadra 07, s/n, Jardim dos Ipês, Porto Nacional – TO, CEP: 77500-000

E-mail: kaioklin2014@gmail.com

Jessica Ferraz de Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Afya

Endereço: Rua 02 Quadra 07, s/n, Jardim dos Ipês, Porto Nacional – TO, CEP: 77500-000

E-mail: jehferraz07@gmail.com

RESUMO

Introdução: O Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno mental crônico e grave, caracterizado por episódios repetidos de mania e depressão. Estudos anteriores demonstraram desregulação de uma série de transcrições no tecido cerebral ou no sangue periférico de pacientes com TB. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é uma proteína pleotrópica envolvida na regulação da neurogênese, plasticidade sináptica e crescimento dendrítico que tem sido extensivamente investigado em associação com o TB e outros transtornos do humor. Esquizofrenia, depressão e transtorno bipolar são transtornos mentais graves que se sobrepõem genética e clinicamente, indicativos de mecanismos etiológicos compartilhados. A inflamação sistêmica/desregulação imunológica de baixo grau pode ser um desses mecanismos. Meta-análises de estudos transversais relataram alterações nas concentrações de várias proteínas/características imunológicas, incluindo citocinas inflamatórias, proteínas de fase aguda e outras proteínas imunorreguladoras no sangue e líquido cefalorraquidiano nesses distúrbios. Os níveis periféricos de BDNF e sua relação com vários estados de humor do transtorno bipolar foram estudados no passado, mas nem todos os estudos foram consistentes.

Objetivo: Desse modo, o presente estudo possui como objetivo, analisar a relação do fator neurotrófico derivado do cérebro com o transtorno de humor bipolar. **Metodologia:** Para isso, foi realizada uma revisão integrativa de literatura, com abordagem qualitativa, descritiva, exploratória e explicativa e com o uso da estratégia PICO, entre os anos de 2016 a 2023. **Resultados e Discussão:** Os resultados da presente revisão mostram uma redução nos níveis circulantes de BDNF no transtorno bipolar em comparação com os pacientes saudáveis, que aumentam após a terapia eficaz dos distúrbios. A função cognitiva também foi significativamente pior nos pacientes, no entanto, nem sempre foram detectadas correlações entre os níveis de BDNF e o comprometimento cognitivo. As intervenções, especialmente a farmacoterapia, pareceram melhorar certos aspectos da cognição e aumentar os níveis circulantes de BDNF. Embora sejam necessários mais estudos, o BDNF parece ser um biomarcador promissor para TB. **Conclusão:** Nosso estudo concluiu que níveis séricos mais baixos de BDNF estão fortemente associados à fase depressiva e maníaca do transtorno bipolar do que a fase de remissão. Contudo, são necessários estudos mais robustos com uma grande amostra com o intuito de comprovar esses resultados.

Palavras-chave: Transtorno de Humor Bipolar, fator neurotrófico derivado do cérebro, transtornos mentais.

ABSTRACT

Introduction: Bipolar Disorder (BD) is a chronic and severe mental disorder characterized by repeated episodes of mania and depression. Previous studies have shown dysregulation of a number of transcripts in the brain tissue or peripheral blood of patients with BD. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a pleotropic protein involved in the regulation of neurogenesis, synaptic plasticity and dendritic growth that has been extensively investigated in association with BD and other mood disorders. Schizophrenia, depression and bipolar disorder are severe mental disorders that overlap genetically and clinically, indicative of shared etiological mechanisms. Systemic inflammation/low-grade immune dysregulation may be one of these mechanisms. Meta-analyses of cross-sectional studies have reported alterations in the concentrations of various immune proteins/characteristics, including inflammatory cytokines, acute phase proteins and other immunoregulatory proteins in blood and cerebrospinal fluid in these disorders. Peripheral BDNF levels and their relationship to various mood states in bipolar disorder have been studied in the past, but not all studies have been consistent. **Objective:** The aim of this study is to analyze the relationship between brain-derived neurotrophic factor and bipolar mood disorder. **Methodology:** For this, an integrative literature review was carried out, with a qualitative, descriptive, exploratory and explanatory approach and using the PICO strategy, between the years 2016 to 2023. **Results and Discussion:** The results of this review show a reduction in circulating levels of BDNF in bipolar disorder compared to healthy patients, which increase after effective therapy of the disorders. Cognitive function was also significantly worse in patients, however, correlations between BDNF levels and cognitive impairment were not always detected. Interventions, especially pharmacotherapy, seemed to improve certain aspects of cognition and increase circulating levels of BDNF. Although more studies are needed, BDNF seems to be a promising biomarker for TB. **Conclusion:** Our study concluded that lower serum BDNF levels are strongly associated with the depressive and manic phases of bipolar disorder than the remission phase. However, more robust studies with a large sample size are needed to prove these results.

Keywords: Bipolar Mood Disorder, brain-derived neurotrophic factor, mental disorders.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) é a quarta principal causa de incapacidade entre adolescentes, com os jovens afetados passando aproximadamente 55–60% do tempo sintomático. Em comparação com os adultos, os jovens com TB passam mais tempo com sintomas síndrômicos e subsíndrômicos clinicamente significativos e experimentam mais mudanças no estado sintomático. Semelhante aos transtornos psiquiátricos em geral, a avaliação e o monitoramento dos sintomas psiquiátricos do TB na juventude ainda dependem exclusivamente de entrevista e observação (KARTHIKEYAN *et al.*, 2022).

O TB apresenta três estados de humor distintos: estados maníacos, depressivos e eutímicos, enquadrado numa classificação internacional convencionada pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) da American Psychiatric Association é definido em: TAB tipo I, com alterações de humor e comportamentos ligeiramente maníacos e graves, enquanto que o tipo II se manifesta com apresentação mais branda e tendente ao estado hipomaníaco, com períodos de remissão entre estes comportamentos que variam conforme a intensidade e a duração dos sintomas.

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) é um potencial biomarcador periférico que tem sido extensivamente investigado em associação com o TB e outros transtornos do humor em adultos. O BDNF é uma proteína pleotrópica que está envolvida na regulação da neurogênese, plasticidade sináptica e crescimento dendrítico (MANDOLINI *et al.*, 2019). Os níveis periféricos de proteína BDNF e sua relação com vários estados de humor do transtorno bipolar foram estudados no passado, mas nem todos os estudos foram consistentes (LIN; HUANG, 2020).

Esquizofrenia, depressão e transtorno bipolar são transtornos mentais graves que se sobrepõem genética e clinicamente, indicativos de mecanismos etiológicos compartilhados. A inflamação sistêmica/desregulação imunológica de baixo grau pode ser um desses mecanismos. Meta-análises de estudos transversais relataram alterações nas concentrações de várias proteínas/características imunológicas, incluindo citocinas inflamatórias, proteínas de fase aguda e outras proteínas imunorreguladoras no sangue e líquido cefalorraquidiano nesses distúrbios.

Estudos longitudinais relataram associações entre níveis elevados de marcadores inflamatórios circulantes no início do estudo e riscos de psicose, transtornos depressivos e bipolares no seguimento para cima, sugerindo que a inflamação pode ser uma causa e não uma consequência da doença (PERRY *et al.*, 2021).

Embora esses estudos tenham controlado vários fatores de confusão, o fator de confusão residual ainda continua sendo uma importante explicação alternativa. Por exemplo, distúrbios autoimunes e distúrbios cardiometabólicos frequentemente apresentam comorbidade com esquizofrenia e depressão e podem predispor à inflamação (PERRY *et al.*, 2021).

Nesse contexto, o presente estudo possui como objetivo analisar a relação do fator neurotrófico derivado do cérebro com o Transtorno de Humor Bipolar.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa de literatura, com abordagem qualitativa, descritiva, exploratória e explicativa.

A revisão integrativa foi elaborada com base na estratégia PICO, na qual a partir da população, que no caso são os pacientes com transtorno bipolar, pode-se comparar estudos presentes na literatura, e a partir desses estudos, observar-se as intervenções realizadas nos pacientes e comparar seus resultados para a partir disso obter as melhores condutas e conclusões para os pacientes.

Além disso, possui um viés bibliográfico, no qual Severino (2017), afirma que a pesquisa bibliográfica não contempla apenas o que já está descrito, mas também, amplia o grau de conhecimento, por meio de uma contextualização, da análise de livros, revistas, jornais, sites, teses, dissertações e anais de eventos científicos.

Ademais, a abordagem qualitativa possui o intuito de estudar o significado da vida das pessoas, nas condições da vida real, abranger as condições contextuais em que as pessoas vivem, esforçar-se por usar múltiplas fontes de evidência em vez de se basear em uma única fonte, além de contribuir com revelações sobre conceitos existentes ou emergentes que podem ajudar a explicar o comportamento social humano (GIL, 2017).

Na abordagem descritiva, é aquela em que os dados são registrados e analisados sem a interferência do pesquisador, por isso, consiste em descrever as características de uma determinada população, utilizando para isso, técnicas padronizadas de coleta de dados. Por fim, pode-se afirmar que esse projeto tem caráter exploratório, submetidas a uma avaliação exploratória, haja vista que o é preciso entender, familiarizar-se com o tema estudado (MARIANO *et al.*, 2023).

Somado a isso, como o estudo possui, também, a intenção de explicar a relação entre o transtorno bipolar e o fator neurotrófico derivado do cérebro, terá uma abordagem explicativa, uma vez que analisa o fenômenos estudados, identifica suas causas por meio de métodos

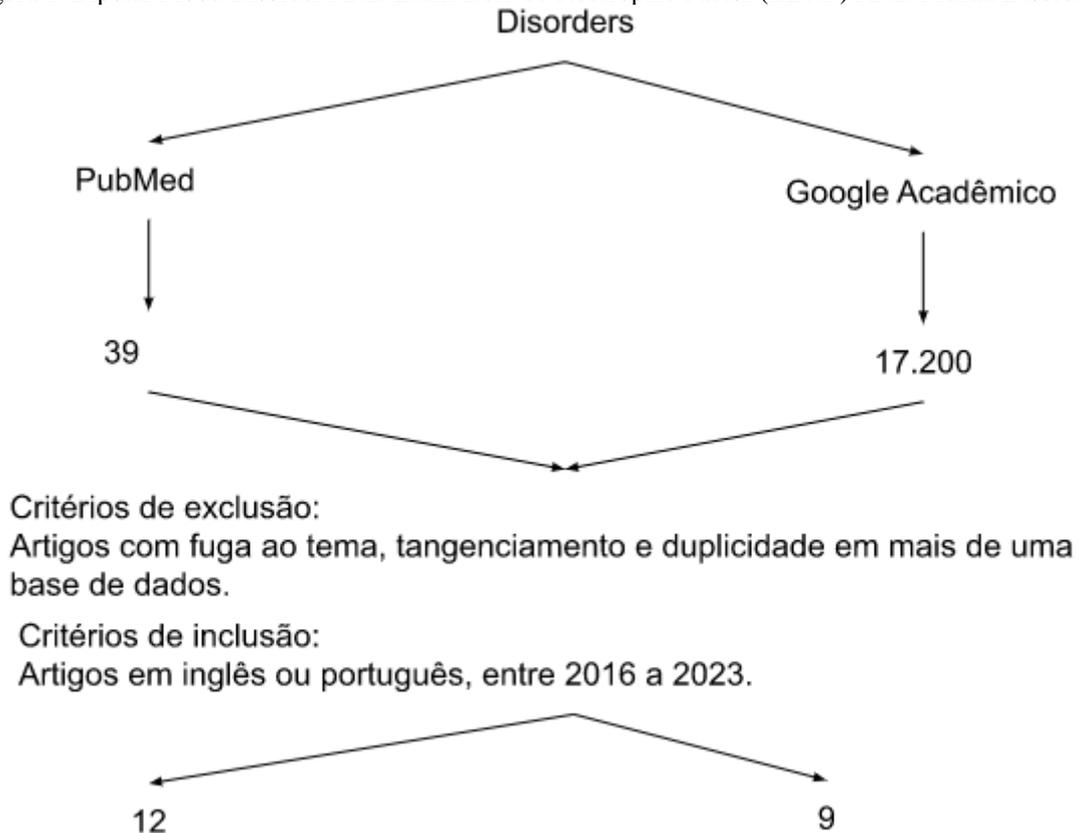
matemáticos ou métodos qualitativos, por isso que esse estudo possui uma pluralidade de abordagens (YIN, 2016).

2.1 COLETA DE DADOS

Serão realizadas buscas no *PubMed* e no Google Acadêmico, utilizando as seguintes palavras chaves: “transtorno de humor bipolar”, “fator neurotrófico derivado do cérebro”, “transtornos mentais”, combinadas pelo operador *booleano* AND.

Como critérios de inclusão serão utilizadas publicações geradas nos últimos 8 anos (2016-2023), disponíveis na íntegra e redigitadas nos idiomas inglês e/ou português. Como critérios de exclusão, serão excluídas publicações que não contemplem as perguntas (objetivos) da pesquisa.

Figura 1. Bipolar Mood Disorder AND Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) AND Mental Disorders



Fonte: A autoria dos próprios pesquisadores

3 REFERENCIAL TEÓRICO

No Transtorno Bipolar, o comprometimento da cognição, definida amplamente como a incapacidade de processar informações adequadamente, geralmente se manifesta em domínios específicos, como atenção, memória verbal ou funcionamento executivo, com maior gravidade

ao longo dos episódios maníaco-depressivos agudos em comparação com os estados eutímicos. Em contraste, os mesmos déficits cognitivos na esquizofrenia tendem a ser estáveis ao longo do tempo, sem melhorias consideráveis entre os episódios psicóticos (SUGA; YOSHIMOTO; NUMATA *et al.*, 2020).

Déficits na cognição também foram descritos no transtorno esquizoafetivo e em maior extensão do que em pacientes com transtorno bipolar. É importante ressaltar que o comprometimento cognitivo foi proposto como um fator crucial na obtenção de melhor funcionamento e qualidade de vida nesses grupos de pacientes. No entanto, uma vez que atualmente não há tratamentos eficazes para o comprometimento cognitivo no espectro esquizofrenia-bipolar, continua sendo uma grande necessidade clínica não atendida (MORA, *et al.*, 2019).

Assim, a investigação de potenciais biomarcadores de disfunção cognitiva não é apenas crucial para a compreensão da fisiopatologia dos transtornos do espectro esquizofrenia-bipolar, mas também para o desenvolvimento de possíveis tratamentos e intervenções. Um dos candidatos a tal biomarcador é o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (TUNÇEL *et al.*, 2020).

O fator neurotrófico derivado do cérebro é um membro da família do fator de crescimento do nervo, cujas funções incluem aumentar o crescimento e a manutenção de vários sistemas neuronais, garantindo a plasticidade neuronal, modulando a atividade do neurotransmissor e contribuindo para o aprendizado e a memória ao longo da vida. Essa plasticidade é facilitada através da estimulação do crescimento dendrítico, a formação de sinapses, bem como a neurogênese em áreas cerebrais relacionadas à memória, como o hipocampo. A ativação da liberação de BDNF dos axônios é influenciada negativamente por vários fatores, incluindo inflamação, estresse e idade (FARD; TAHERI; JANG, 2019).

Uma vez que o BDNF pode ser facilmente medido no sangue, vários estudos associaram suas concentrações periféricas com funções centrais e neuropatologia. Por exemplo, os níveis circulantes de BDNF têm sido associados ao volume do hipocampo e à memória espacial em adultos mais velhos, com níveis mais baixos de BDNF correlacionados com menor volume do hipocampo e pior desempenho em testes neurocognitivos. Além disso, em termos de estresse, estudos em animais descobriram que o isolamento social em camundongos resultou na diminuição dos níveis de BDNF em várias áreas do cérebro, incluindo o córtex pré-frontal, hipocampo e hipotálamo (SUGA; YOSHIMOTO; NUMATA *et al.*, 2020).

Tendo em vista esses resultados e sabendo que pode atravessar a barreira hematoencefálica, o BDNF ganhou atenção considerável como um possível biomarcador para

processos neurocognitivos em vários transtornos psiquiátricos e neuropsiquiátricos, como a doença de Alzheimer, transtorno do espectro autista ou transtornos no espectro esquizofrenia-bipolar (TUNÇEL *et al.*, 2020).

No caso do transtorno bipolar, meta-análises têm consistentemente relatado níveis reduzidos de BDNF em episódios maníacos e depressivos em comparação com controles saudáveis, mas a conexão entre níveis de BDNF e cognição nessas revisões não foi examinada (DIAS; BRISSOS; FREY *et al.*, 2009).

Dois meta-análises recentes, incluindo 53 e 52 estudos, respectivamente, descobriram que pacientes com transtorno bipolar tendem a ter níveis periféricos de BDNF mais baixos durante episódios depressivos e maníacos em comparação com controles saudáveis, e que os níveis de BDNF podem retornar ao normal em estados eufímicos (FARD; TAHERI; JANG, 2019).

No estudo de Jacoby *et al.*, (2016) o BDNF foi significativamente elevado em pacientes com transtorno bipolar em estados eufímicos, deprimidos e maníacos/hipomaníacos em comparação com indivíduos de controle saudáveis, mas em pacientes com transtorno bipolar, não houve diferença significativa nos níveis de BDNF entre estados afetivos. Neste estudo, foram aplicadas metodologias laboratoriais, clínicas e estatísticas rigorosas e ajustamos fatores demográficos, clínicos e de estilo de vida, incluindo tabagismo e uso de álcool.

Em conclusão, alterações nos níveis de BDNF parecem estar envolvidas na patogênese do transtorno bipolar e podem refletir marcadores de traços para o transtorno, estando presentes antes e após o início da doença e potencialmente diminuindo ainda mais com a progressão clínica da doença. No entanto, nenhum estudo em grande escala investigou os níveis de BDNF em pessoas com transtorno bipolar recém-diagnosticado e seus parentes de primeiro grau não afetados (PETERSEN; NIELSEN; COELHO *et al.*, 2021).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma meta-análise mostrou que os níveis de BDNF diminuíram em pacientes com episódios depressivos ou maníacos, mas não foram encontradas diferenças significativas entre pacientes eufímicos e controles. Outra metanálise relatou achados semelhantes. Inicialmente, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis séricos de proteína BDNF entre pacientes com mania bipolar e controles saudáveis. No entanto, em um estudo mais recente, foi apontado que os pacientes com mania bipolar tinham níveis reduzidos de proteína BDNF em comparação com controles saudáveis (BOSCUTTI; PIGONI; DELVECCHIO *et al.*, 2022).

Em outro estudo, realizaram uma comparação de 83 pacientes com transtorno bipolar com 222 controles pareados por idade, sexo e índice de massa corporal (IMC) e descobriu-se que os pacientes tinham níveis de proteína BDNF significativamente mais baixos. Além disso, a análise da curva característica de operação do receptor mostrou que os níveis de BDNF mostraram uma precisão moderada na diferenciação de pacientes com transtorno bipolar de controles saudáveis. Outro estudo recente relatou níveis plasmáticos mais baixos de BDNF em pacientes com transtorno bipolar (AAS; DJUROVIC; UELAND *et al.*, 2019).

Níveis séricos mais baixos de BDNF foram observados em pacientes bipolares de estados eutímicos e maníacos, e os níveis de BDNF foram associados ao funcionamento executivo e à memória verbal (FARD; TAHERI; JANG, 2019; DIAS; BRISSOS; FREY *et al.*, 2009).

A maioria dos estudos sobre mRNA de BDNF e transtorno bipolar utilizou cérebros pós-morte. Níveis mais baixos de BDNF mRNA foram encontrados no grupo bipolar em comparação ao grupo controle. Os pacientes com transtorno bipolar apresentaram episódios maníacos e depressivos. Em pacientes com apenas mania bipolar, encontramos níveis mais baixos de BDNF mRNA do que os controles. Em outro estudo, mostrou-se simultaneamente que pacientes com mania bipolar exibiram níveis mais baixos de proteína BDNF e mRNA do que os controles saudáveis (TENG; WANG; LI *et al.*, 2021).

Uma meta-análise encontrou um aumento nos níveis de BDNF após o tratamento para mania aguda. Após cerca de dois meses de tratamento, os níveis inicialmente diminuídos de BDNF de pacientes maníacos agudos mostraram um aumento acentuado após a medicação. Após oito semanas de tratamento, os pacientes bipolares pediátricos apresentaram níveis significativamente mais elevados de BDNF mRNA (NUERNBERG; AGUIAR; AGUIAR *et al.*, 2016).

Em contraste, um trabalho anterior não encontrou alteração significativa nos níveis séricos de proteína BDNF após quatro semanas de tratamento com estabilizadores de humor, e o estudo de acompanhamento não encontrou alteração significativa nos níveis de proteína BDNF e mRNA após quatro semanas de tratamento (LIN; HUANG, 2020).

No TB, durante a fase maníaca, os antipsicóticos podem ter efeito diferente sobre a proteína BDNF e os níveis de mRNA. Após um acompanhamento de dezesseis semanas, a quetiapina de liberação prolongada aumenta os níveis de BDNF com o tempo naqueles com um episódio depressivo, mas diminui os níveis de BDNF com o tempo naqueles com um episódio maníaco/misto (FELICE *et al.*, 2023).

Felice *et al.*, (2023) acrescenta que a co-prescrição frequente de antipsicóticos em adição ao estabilizador de humor para tratar pacientes maníacos agudos pode afetar os níveis de proteína BDNF e mRNA em direções inesperadas. Esses dados também sugerem que os níveis de BDNF podem ser afetados pelo estado de doença do transtorno bipolar. No geral, os resultados mostram uma redução nos níveis circulantes de BDNF durante as fases agudas do TB, que aumentam após uma terapia eficaz.

Quando diferentes grupos étnicos foram levados em consideração, o polimorfismo Val66Met do BDNF foi significativamente associado ao transtorno bipolar em europeus, mas não em asiáticos. Uma meta-análise investigando os efeitos do polimorfismo Val66Met nas funções cognitivas de pacientes com transtorno bipolar descobriu que os portadores adultos da variação Val no códon 66 do BDNF estavam associados a melhores funções executivas, aprendizado verbal e memória verbal, e os portadores da variação Met no códon 66 podem modular negativamente a associação entre trauma infantil e desempenhos cognitivos, bem como anormalidades estruturais em estruturas cerebrais cognitivas (MARIN *et al.*, 2022).

Nos cérebros pós-morte de 35 pacientes com esquizofrenia e 35 pacientes com transtorno bipolar, os homozigotos Val do polimorfismo Val66Met apresentaram níveis de metilação de DNA significativamente mais altos na região exônica perfilada com pirosequenciamento. Nos cérebros pós-morte de dez pacientes com transtorno bipolar, hipermetilação global do DNA e hipermetilação BDNF CpG foram encontradas (NASSAN *et al.*, 2020).

No exon I do BDNF, maior grau de metilação do BDNF e menor nível de mRNA foram encontrados no sangue de pacientes com transtorno bipolar II, mas não de pacientes com transtorno bipolar I. Esse estudo também descobriu que os pacientes tratados com estabilizadores de humor e antidepressivos tinham níveis de metilação aumentados do que os pacientes tratados apenas com estabilizadores de humor, e que o tratamento com lítio ou valproato foi associado a uma diminuição significativa da metilação em comparação com outras drogas (CARLBERG *et al.*, 2014).

Nos promotores BDNF III e V nos leucócitos de 50 pacientes com transtorno bipolar I e 50 controles pareados por idade e sexo, cinco locais CpG de 36 locais CpG mostraram níveis de metilação significativamente aumentados. No exon I do BDNF, níveis mais altos de metilação foram encontrados no sangue de pacientes com TDM do que no transtorno bipolar ou no grupo controle, e níveis mais altos de metilação foram associados ao tratamento antidepressivo (BAYKARA *et al.*, 2021).

Em um acompanhamento do trabalho de D'Addario et al. com foco no exon I do BDNF usando amostras de sangue periférico, uma metilação mais alta foi encontrada novamente em pacientes com transtorno bipolar II em comparação com pacientes com transtorno bipolar I ou transtorno depressivo maior, e níveis mais altos de metilação foram encontrados em pacientes com estado deprimido em comparação com pacientes com estado maníaco ou misto. Esse estudo continuou a descobrir que o tratamento com lítio ou valproato estava associado a níveis mais baixos de metilação no exon I do BDNF (MOREIRA *et al.*, 2019).

No geral, as regiões investigadas de metilação do BDNF podem variar amplamente entre os estudos, tornando as comparações diretas desafiadoras, sem mencionar as diferenças metodológicas e analíticas. Descobrimos que os pacientes com mania bipolar tinham um maior grau de metilação no local CpG 217 e menor grau de metilação no local CpG 391 do que os controles saudáveis no exon IX do BDNF, mas nenhuma diferença foi detectada nos polimorfismos Val66Met. Também descobrimos que o nível sérico da proteína BDNF se correlacionou significativamente com o grau de metilação no local CpG 348, e que o nível de mRNA do BDNF se correlacionou significativamente com o grau de metilação nos locais CpG 134, 177 e 217 (LIN, C. C.; HUANG, T. L., 2020).

Uma meta recente-análise de 52 estudos (N = 3.339 TB) em adultos descobriu que os níveis de BDNF foram significativamente reduzidos em pacientes com TB durante episódios maníacos e depressivos, mas não durante a eutímia em comparação com pacientes de grupo controle saudáveis, e que níveis mais altos de BDNF foram associados a menor gravidade de mania e sintomas depressivos. Além disso, o tratamento da depressão e da mania tem sido associado a um aumento nos níveis de BDNF, sugerindo que o BDNF pode mediar melhorias no humor (KARTHIKEYAN *et al.*, 2022).

5 CONCLUSÃO

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é considerado associado à psicopatologia do transtorno bipolar I (TB). Alguns estudos acusam que o BDNF encontra-se reduzido em pacientes com mania bipolar, em comparação com indivíduos saudáveis. No entanto, estudos com foco na acurácia dos níveis de BDNF para diferenciar esses pacientes de grupo controle saudáveis são escassos.

REFERÊNCIAS

AAS, M.; DJUROVIC, S.; UELAND, T. *et al.* The relationship between physical activity, clinical and cognitive characteristics and BDNF mRNA levels in patients with severe mental disorders. **World J Biol Psychiatry**. 2019 Sep;20(7):567-576. doi: 10.1080/15622975.2018.1557345. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30560709. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30560709/>>. Acesso em: 26 de ago. de 2023.

BAYKARA, B. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: Associations with age at onset and illness duration. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. Volume 108, 8 June 2021, 110075. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584620303912>>. Acesso em: 16 de ago. de 2023.

BOSCUTTI, A.; PIGONI, A.; DELVECCHIO, G. *et al.* The Influence of 5-HTTLPR, BDNF Rs6265 and COMT Rs4680 Polymorphisms on Impulsivity in Bipolar Disorder: The Role of Gender. **Genes (Basel)**. 2022 Mar 9;13(3):482. doi: 10.3390/genes13030482. PMID: 35328036; PMCID: PMC8954186. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8954186/>>. Acesso em: 30 de ago. de 2023.

CARLBERG, L. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)—Epigenetic regulation in unipolar and bipolar affective disorder. **Journal of Affective Disorders**. Volume 168, 15 October 2014, Pages 399-406. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032714004534>>. Acesso em: 27 de ago. de 2023.

DIAS, V. V.; BRISSOS, S.; FREY, B. N. *et al.* Cognitive function and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder. **Bipolar Disorder**. 2009 Sep;11(6):663-71. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00733.x. PMID: 19689509. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19689509/>>. Acesso em: 18 de ago. de 2023.

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico]: **DSM-5**. [American Psychiatric Association ; tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento ... et al.] ; revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli ... [et al.]. – 5. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : Artmed, 2014.

FARD, S. G.; TAHERI, M.; JANG, S. A. *et al.* Sex-based dimorphisms in expression of BDNF and BACE1 in bipolar patients. **Compr Psychiatry**. 2019 May;91:29-33. doi: 10.1016/j.comppsy.2019.02.008. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30979423. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30979423/>>. Acesso em: 29 de ago. de 2023.

FELICE, G. *et al.* Can Brain-Derived Neurotrophic Factor Be Considered a Biomarker for Bipolar Disorder? An Analysis of the Current Evidence. **Brain Sci**. 2023, 13(8), 1221. Disponível em:<<https://www.mdpi.com/2076-3425/13/8/1221>>. Acesso em: 30 de ago. de 2023.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa** – 6. ed -São Paulo : Atlas, 2017.

JACOBY, A. S. *et al.* Cytokines, brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein in bipolar I disorder – Results from a prospective study. **Journal of Affective Disorders**, V.197, June 2016, Pages 167-174. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032715314439>>. Acesso em: 25 de Ago. de 2023.

KARTHIKEYAN, S. *et al.* Inflammatory markers, brain-derived neurotrophic factor, and the symptomatic course of adolescent bipolar disorder: A prospective repeated-measures study. **Brain Behav Immun**. 2022 Feb;100:278-286. doi: 10.1016/j.bbi.2021.11.020. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34896179.

LIN, C. C.; HUANG, T. L. Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders. **Biomed J**. 2020 Apr;43(2):134-142. doi: 10.1016/j.bj.2020.01.001. PMID: 32386841; PMCID: PMC7283564. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283564/>>. Acesso em: 17 de Ago. de 2023.

MANDOLINI, G. M. *et al.* O impacto do polimorfismo BDNF Val66Met na cognição no transtorno bipolar: uma revisão: Seção especial sobre "Estudos translacionais e de neurociência em transtornos afetivos" Editora da seção, Maria Nobile MD, PhD. **J Afeta Desordem**. 15 de janeiro de 2019;243:552-558. doi: 10.1016/j.jad.2018.07.054. Epub 2018, 24 de julho. PMID: 30078664.

MARIANO, I. M. *et al.* Exercise training improves blood pressure reactivity to stress: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 10962, 2023. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-023-38041-9>>. Acesso em: 20 ago. 2023.

MARIN, M. E. M. *et al.* Association between obesity and the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism Val66Met in individuals with bipolar disorder in Mexican population. **Neuropsychiatric Disease and Treatment** Volume 12, 2022, Issue. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/NDT.S104654>>. Acesso em: 30 de ago. de 2023.

MORA, E. *et al.* High BDNF serum levels are associated to good cognitive functioning in bipolar disorder. **Eur Psychiatry**. 2019 Aug;60:97-107. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.02.006. Epub 2019 Feb 23. PMID: 30808582. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30808582/>> . Acesso em: 19 de ago. de 2023.

MOREIRA, F. P. *et al.* Serum level of nerve growth factor is a potential biomarker of conversion to bipolar disorder in women with major depressive disorder. **Psychiatry Clin Neurosci**. 2019 Sep;73(9):590-593. doi: 10.1111/pcn.12896. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31170316. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31170316/>>. Acesso em 15 de ago. de 2023.

NASSAN, M. *et al.* Methylation of Brain Derived Neurotrophic Factor (*BDNF*) Val66Met CpG site is associated with early onset bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**. Volume 267, 15 April 2020, Pages 96-102. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032719332914>>. Acesso em: 18 de ago. de 2023.

NUERNBERG, G.; AGUIAR, B.; AGUIAR, G. *et al.* Aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro durante o tratamento em pacientes internados com doenças mentais graves. **Transl Psiquiatria** 6, e985 (2016). Disponível em:<<https://www.nature.com/articles/tp2016227#citeas>>. Acesso em: 15 de ago. de 2023.

PERRY, B. I. *et al.* Associations of immunological proteins/traits with schizophrenia, major depression and bipolar disorder: A bi-directional two-sample mendelian randomization study. **Brain Behav Immun.** 2021 Oct;97:176-185. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.009. PMID: 34280516; PMCID: PMC7612947. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34280516/>>. Acesso em: 20 de Ago. de 2023.

PETERSEN, N. A.; NIELSEN, M. Ø.; COELHO, K. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor levels in newly diagnosed patients with bipolar disorder, their unaffected first-degree relatives and healthy controls. **BJPsych Open.** 2021 Feb 16;7(2):e55. doi: 10.1192/bjo.2021.9. PMID: 33588978; PMCID: PMC8058924. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33588978/>>. Acesso em: 20 de Ago de 2023.

SEVERINO, Antônio Joaquim, 1941 – **Metodologia do trabalho científico** [livro eletrônico]– 2. ed. – São Paulo : Cortez, 2017 4,4 Mb ; ePub.

SOARES, A. *et al.* Decreased Brain-Derived Neurotrophic Factor in Older Adults with Bipolar Disorder. **The American Journal of Geriatric Psychiatry.** Volume 24, Issue 8, August 2016, Pages 596-601. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1064748116002189>>. Acesso em: 21 de ago. de 2023.

SUGA, Y.; YOSHIMOTO, K.; NUMATA, S. *et al.* Structural variation in the glycogen synthase kinase 3 β and brain-derived neurotrophic factor genes in Japanese patients with bipolar disorders. **Neuropsychopharmacol Rep.** 2020 Mar;40(1):46-51. doi: 10.1002/npr2.12083. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31769621; PMCID: PMC7292225. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31769621/>>. Acesso em: 20 de ago. de 2023.

TENG, Z.; WANG, L.; LI, S. *et al.* Low BDNF levels in serum are associated with cognitive impairments in medication-naïve patients with current depressive episode in BD II and MDD. **J Affect Disord.** 2021 Oct 1;293:90-96. doi: 10.1016/j.jad.2021.06.018. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34175594.

TUNÇEL, Ö. K. *et al.* Neurotrophic factors in bipolar disorders patients with manic episode. **Turk J Med Sci.** 2020 Jun 23;50(4):985-993. doi: 10.3906/sag-1907-70. PMID: 32283906; PMCID: PMC7379459. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283906/>>. Acesso em: 18 de ago. de 2023.

YIN, Robert K. **Pesquisa qualitativa do início ao fim** [recurso eletrônico] / Robert K. Yin ; tradução: Daniel Bueno ; revisão técnica: Dirceu da Silva – Porto Alegre: Penso, 2016. e-PUB.