

“Avaliação e Associação entre as Diferentes Categorias de Biomarcadores Periféricos relacionados ao comprometimento das Funções Cognitivas e da Funcionalidade em Pacientes Eutímicos com Transtorno Bipolar I / II - Utilizando os testes FAST e FAB”

Luiz Arthur Rangel Cyrino

Defesa:

Joinville, 04 de março de 2022

Membros da Banca Examinadora:

Profa. Dra. Daniela Delwing de Lima (Orientadora)

Profa. Dra. Gabriela Kozuchovski Ferreira (UNISOCIESC)

Profa. Dra. Débora Delwing Dal Magro (FURB)

Profa. Dra. Aliciene Fusca Machado Cordeiro (UNIVILLE)

Resumo

Pesquisas sugerem que o Transtorno Bipolar (TB) esteja associado a uma toxicidade sistêmica, representada por alterações periféricas e no sistema nervoso central (SNC) a partir de marcadores de inflamação, estresse oxidativo, neurotrofinas e alterações no metabolismo energético, a qual parece estar associada aos episódios de humor e à progressão da doença levando a prejuízos sistêmicos e na neuroplasticidade, podendo assim refletir-se nas funções cognitivas e na funcionalidade. Os artigos apresentados nesta tese tiveram como objetivo revisar estas alterações e explorar possíveis mecanismos responsáveis por estes achados, com enfoque na neuroinflamação e no metabolismo energético no TB. O primeiro artigo (capítulo 1), é uma revisão da literatura sobre os possíveis biomarcadores acima citados relacionando-os aos episódios de mania, depressão e eutímia no TB, e focando no impacto da toxicidade sistêmica e os possíveis mecanismos subjacentes a ela. No segundo artigo (capítulo 2), também uma revisão, enfatizamos principalmente a mitocôndria e os processos energéticos envolvidos no TB. No terceiro artigo (capítulo 3), nós focamos em avaliar o desempenho de dois preditores-chave no TB (cognição e

funcionalidade) em 50 pacientes bipolares em eutímia, dividindo-os em dois subgrupos com 25 pacientes, (≤ 3 anos, e com ≥ 10 anos de diagnóstico, a partir do primeiro episódio de mania), comparando-os com 25 pacientes controles. Com isso, buscamos estudar e correlacionar as possíveis alterações produzidas pela neuroinflamação nas funções cognitivas frontais e o impacto destas, na funcionalidade diária. Para tanto, foram utilizados os testes —Frontal Assessment Battery (FAB) para avaliar a cognição, e Functioning Assessment Short Test (FAST), para avaliar a funcionalidade. As características clínicas e sociodemográficas foram analisadas usando ANOVA de uma via ou teste Qui-quadrado. No sentido de verificar a correlação entre os testes FAB e FAST, foi utilizado o teste de correlação de Spearman. Os resultados de ambos os subgrupos de pacientes eutímicos tiveram escores no teste FAST (≤ 3 anos ($20,63 \pm 8,21$), e ≥ 10 anos ($27,80 \pm 12,50$) do início da doença), mais altos que no grupo controle ($9,80 \pm 5,94$), ($p < 0,001$). As alterações ocorreram em todos os domínios, tanto em pacientes com ≤ 3 anos, como com ≥ 10 anos do início da doença, apresentando comprometimento moderado (pontuação 21–40). Em relação ao teste FAB observou-se escores mais baixos em quatro domínios: conceituação, sensibilidade à interferência, controle inibitório e série motora ($p < 0,05$). Também, a correlação de Spearman entre os testes FAB e FAST mostrou intensidade moderada ($r^2 = -0,539$). A partir destes resultados observou-se o impacto do TB na funcionalidade e nas funções cognitivas frontais, nos diferentes tempos a partir do início da doença, demonstrando prejuízo nas funções sociais, ocupacionais e cognitivas. Em relação aos resultados dos mediadores relacionados a neuroinflamação, foram observados um aumento da neurotrofinas BDNF, no soro tanto de pacientes com ≤ 3 anos ($16,9 \pm 1,77$) como de ≥ 10 anos ($16,7 \pm 1,70$) do início da doença em relação ao grupo controle ($15,6 \pm 2,09$), ($p < 0,01$). Por outro lado, não foram observadas alterações nos mediadores pró e anti-inflamatórios (IL-6; TNF- α ; IL-10), nem no fator neurotrófico derivado da glia (GDNF). Outro grupo de mediadores avaliados foram relacionados ao estresse oxidativo. Foi observado um aumento nos parâmetros da substância reativas ao ácido tiobarbitúricos (TBA-RS) no plasma tanto de pacientes com ≤ 3 anos ($3,18 \pm 1,17$) como de ≥ 10 anos ($3,01 \pm 1,03$) do início da doença, em relação ao grupo controle ($1,62 \pm 0,28$), ($p < 0,0001$). Também foi observado um aumento da atividade da enzima catalase (CAT) no plasma, tanto de pacientes com ≤ 3 anos ($8,10 \pm 4,18$) como de ≥ 10 anos ($9,41 \pm 4,95$) do início da doença, em relação ao grupo controle ($3,47 \pm 0,77$), ($p < 0,0001$). Por outro lado, não foram observadas alterações nas atividades das enzimas superóxido dismutase (SOD) e glutathiona peroxidase (GSH-Px). Assim, podemos sugerir que mesmo em

pacientes bipolares eutímicos, ocorre um aumento do estresse oxidativo (EO) observado a partir da peroxidação lipídica e aumento da enzima antioxidante da CAT. Finalmente o último grupo de biomarcadores avaliados, estavam associados à função energética mitocondrial, relacionados a duas enzimas do ciclo do ácido tricarboxílico (ATC) (citrato sintase e succinato desidrogenase) e a atividade dos Complexos mitocondriais (I, II) em leucócitos de pacientes bipolares eutímicos. Não foram observadas alterações na atividade das enzimas succinato desidrogenase e citrato sintase do ciclo do ATC, contudo os Complexos mitocondriais apresentaram alterações significativas. A atividade do Complexo I teve aumento significativo tanto nos pacientes com ≤ 3 anos ($461,80 \pm 162,76$) como de ≥ 10 anos ($561,21 \pm 328,13$) do início da doença, em relação ao grupo controle ($335,39 \pm 167,64$) ($p < 0,005$). A atividade do Complexo II teve aumento significativo no grupo de pacientes com ≥ 10 anos em relação aos pacientes com ≤ 3 anos do início da doença, e em relação ao grupo controle ($p < 0,01$). Assim, os pacientes eutímicos apresentaram um aumento da atividade do Complexo I e II, principalmente no subgrupo ≥ 10 anos, sugerindo haver uma melhora na atividade destes Complexos devido ao uso de medicações estabilizadoras.

Palavras chaves: Transtorno Bipolar, Teste Fab, Teste Fast, Estresse Oxidativo, Cadeia De Transporte De Elétrons, Neuroinflamação, Neuroprogressão.