

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Juliana Lemos Rabelo

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DAS COMORBIDADES NA INFLAMAÇÃO DO
TRANSTORNO BIPOLAR**

Belo Horizonte

2024

Juliana Lemos Rabelo

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DAS COMORBIDADES NA INFLAMAÇÃO DO
TRANSTORNO BIPOLAR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais com requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Neurociências.

Orientadora: Profa. Dra. Izabela Guimarães
Barbosa

Coorientador: Prof. Dr. Breno Fiuza Cruz

Belo Horizonte

2024

- 043 Rabelo, Juliana Lemos.
Avaliação do impacto das comorbidades na inflamação do transtorno bipolar [manuscrito] / Juliana Lemos Rabelo. – 2024.
81 f. : il. ; 29,5 cm.
- Orientadora: Profa. Dra. Izabela Guimarães Barbosa. Coorientador: Prof. Dr. Breno Fiuza Cruz.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.
1. Neurociências. 2. Transtorno Bipolar. 3. Doenças Cardiovasculares. 4. Inflamação. 5. Síndrome Metabólica. I. Barbosa, Izabela Guimarães. II. Cruz, Breno Fiuza. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

ATA DE DEFESA DE TESE DA ALUNA

JULIANA LEMOS RABELO

Realizou-se, no dia 25 de janeiro de 2024, às 13:30 horas, na sala de videoconferência, nº 526 da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 111ª defesa de tese, intitulada *Avaliação do impacto das comorbidades na inflamação do Transtorno Bipolar*, apresentada por JULIANA LEMOS RABELO, número de registro 2019709893, graduada no curso de ENFERMAGEM, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Izabela Guimaraes Barbosa - Orientadora (UFMG), Prof. Breno Fiuzza Cruz (UFMG), Prof. João Vinicius Salgado (UFMG), Prof. Lucas Machado Mantovani (Instituto Raul Soares), Profa. Salvina Maria de Campos (FAMINAS), Prof. Bernardo de Mattos Viana (UFMG).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 25 de janeiro de 2024.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário(a)

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Profa. Izabela Guimaraes Barbosa (Doutora)

Prof. Breno Fiuzza Cruz (Doutor)

Prof. João Vinicius Salgado (Doutor)

Prof. Lucas Machado Mantovani (Doutor)

Profa. Salvina Maria de Campos (Doutora)

Prof. Bernardo de Mattos Viana (Doutor)



Documento assinado eletronicamente por Lucas Machado Mantovani, Usuário Externo, em 26/01/2024, às 09:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Salvina Maria de Campos Carli, Usuário Externo, em 27/01/2024, às 21:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Izabela Guimaraes Barbosa, Professora do Magistério Superior, em 29/01/2024, às 09:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Bernardo de Mattos Viana, Professor do Magistério Superior, em 30/01/2024, às 10:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por João Vinicius Salgado, Professor do Magistério Superior, em 27/02/2024, às 15:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Breno Fiuzza Cruz, Professor do Magistério Superior, em 01/03/2024, às 15:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 2981522 e o código CRC A868B382.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Izabela Guimarães Barbosa, por me receber como aluna de doutorado no seu laboratório. Obrigada pela confiança no meu trabalho, pelo respeito, por me ensinar, pela compreensão e pelos sábios conselhos sempre que a procurei para conversar.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Breno Fiuza Cruz, também pela confiança, pela paciência e por prontamente me ajudar sempre que o procurei. Pela orientação e compreensão. Eu realmente aprendi muito com você.

Aos membros da minha banca examinadora, Prof. Dr. Bernardo de Mattos Viana, Prof. Dr. João Vinícius Salgado, Prof. Dr. Lucas Machado Mantovani, Prof. Dr. Rodrigo Nicolato, Profa. Dra. Salvina Maria de Campos Carli, Prof. Dr. Guilherme Nogueira Mendes de Oliveira, por seu tempo, atenção e contribuições.

Aos professores e colegas do Ambulatório de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo suporte na execução deste trabalho e pelos momentos importantes de ricas discussões.

Aos professores e colegas da Neurociências pela colaboração, ensinamentos ao longo desta jornada, em especial a Bárbara Luciane Perdigão Stumpf e Isabela Martins Becattini Pereira pela cumplicidade.

A todos os colegas do Laboratório de Investigação Médica (LIIM), em especial ao Pedro Alves Soares Vaz de Castro, por sua amizade, apoio e colaboração. Minha admiração pela dedicação e carinho com que conduzem seus trabalhos.

A minha mãe Simone de Fátima Lemos Rabelo, ao meu pai Adalberto Mendes Rabelo e minha irmã Ana Carolina Lemos Rabelo, pelo apoio e amor incondicionais, me ensinando a lutar pelos meus sonhos, sendo meu alicerce e minha referência.

Às amigas queridas e valiosas que me presenteiam constantemente com seu amor e cuidado, em especial a Anna Patrícia dos Santos Cunha, pelo incentivo a percorrer este caminho, por compartilhar angústias e dúvidas estendendo sua mão amiga em momentos difíceis. Obrigada por seu apoio, pelo carinho, pela paciência e pelas conversas amigas e generosas.

Vocês me ensinaram a sonhar e a me manter focada, mesmo em momentos menos fáceis.

Aos pacientes e voluntários minha gratidão pela confiança.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG por viabilizar este projeto.

Enfim obrigada a todos que direta ou indiretamente contribuíram para realização desse sonho. Foram dias difíceis, de muita luta; muitas noites de sono perdidas, mas posso dizer que tudo valeu a pena.

Resumo

Introdução: O transtorno bipolar (TB) é uma doença crônica caracterizada por alterações de humor. Evidências sugerem alterações em citocinas pró-inflamatórias no TB, principalmente durante as fases de mania e depressão, com níveis elevados do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e Interferon-gama (IFN- γ). Parece haver redução nos níveis de fator de crescimento epidérmico (EGF) no em pacientes com diagnóstico de TB eutímicos. A inflamação parece mediar a relação entre a elevada prevalência de comorbidades clínicas e o TB, resultando em maior frequência de episódios da doença, maior gravidade dos sintomas e menor resposta ao tratamento. Pacientes com diagnóstico de TB apresentam maior prevalência de comorbidades crônicas como doenças cardiovasculares endócrinas e metabólicas, associadas a um risco aumentado de mortalidade prematura em pessoas com diagnóstico de TB. **Objetivo:** Avaliar o impacto das comorbidades clínicas na inflamação de pacientes com diagnóstico de TB eutímicos. **Método:** Trata-se de um estudo observacional, exploratório, transversal, realizado com 47 pacientes com diagnóstico de TB e de 28 indivíduos recrutados na comunidade, pareados por sexo e idade. Os sujeitos foram submetidos à anamnese semipadronizada, a escala de depressão de Hamilton (HAM-D) escala de mania de Young (YOUNG). Foram aferidos os dados vitais, pressão arterial, circunferência abdominal, circunferência de quadril, peso, altura e cálculo de Índice de massa corporal (IMC). O Risco Cardiovascular foi utilizado o escore de risco global (ERG) de Framingham e pelo QRISK 3. A presença de MetS foi determinada com base nos critérios da *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* - NCEP ATP III modificado e a comorbidades pela escala Cumulative Illness Rating Scale (CIRS). Os marcadores inflamatórios (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , EGF e VEGF) foram incluídos nesta análise. As análises estatísticas foram realizadas por meio do software SPSS versão 25.0. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro Wilk. Foram realizados o teste Qui Quadrado para comparações de variáveis qualitativas e o teste de *Mann Whitney* para variáveis quantitativas. Para avaliar o efeito da carga das comorbidades nos marcadores inflamatórios foi realizada análise de covariância. O nível de significância adotado para as análises foi de $p < 0,05$. **Resultados:** Na análise dos dados sociodemográficos, não foram encontradas diferenças entre pacientes com diagnóstico de TB e controles em relação ao sexo e idade. No grupo controle, 78,6% dos indivíduos eram do gênero feminino, com uma mediana de idade de 42,5 anos e 15 anos de mediana de estudo. A amostra de pacientes com diagnóstico de TB era composta de 63,8% de mulheres com mediana de 52 anos e 19 anos de estudo em média. Os pacientes com diagnóstico de TB tinham uma mediana de 19 anos de diagnóstico. Não foi observada diferença quando ao diagnóstico de HAS, diabetes ou obesidade. Pacientes com TB apresentaram uma prevalência maior de diagnóstico de MetS (44,7%) em comparação com o grupo controle (7,1%) ($p = 0,001$) e não diferiram em relação ao ERG de Framingham ($p = 0,73$) e QRISK-3 (83%) ($p = 0,14$). 87,2% dos pacientes com diagnóstico de TB e 82,1% dos controles foram classificados como risco baixo pelo escore do ERG. Os pacientes com diagnóstico de TB apresentaram uma maior carga de comorbidades relacionada a doenças quantificadas pela escala CIRS ($p < 0,0001$). Pacientes com diagnóstico de TB não diferiram dos controles em relação ao TNF- α ($p = 0,08$), IL-6 ($p = 0,80$), IL-1 β ($p = 0,71$), IFN- γ ($p = 0,76$), (EGF) ($p = 0,93$), (VEGF) ($p = 0,37$). Indivíduos com comorbidades moderadas, pela escala CIRS, apresentaram maiores níveis de IFN- γ quando comparados aos indivíduos sem comorbidades ($p = 0,040$). **Conclusão:** Os resultados sugerem que o IFN- γ pode estar envolvido nas comorbidades em pacientes com diagnóstico de TB.

Palavras-chave: Transtorno Bipolar, Risco cardiovascular, Inflamação, Síndrome metabólica

Abstract

Introduction: Bipolar disorder (BD) is a chronic illness characterized by mood changes. Evidence suggests changes in pro-inflammatory cytokines in BD, especially during the manic and depression phases, with elevated levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL -6) and Interferon-gamma (IFN- γ). There appears to be a reduction in epidermal growth factor (EGF) levels in euthymic patients diagnosed with TB. Inflammation appears to mediate the relationship between the high prevalence of clinical comorbidities and TB, resulting in a higher frequency of disease episodes, greater severity of symptoms and a lower response to treatment. Patients diagnosed with TB have a higher prevalence of chronic comorbidities such as endocrine and metabolic cardiovascular diseases, associated with an increased risk of premature mortality in people diagnosed with TB.

Objective: To evaluate the impact of clinical comorbidities on inflammation in euthymic patients diagnosed with TB. **Method:** This is an observational, exploratory, cross-sectional study, carried out with 47 patients diagnosed with TB and 28 individuals recruited from the community, matched by sex and age. The subjects underwent semi-standardized anamnesis, the Hamilton depression scale (HAM-D) and the Young mania scale (YOUNG). Vital data, blood pressure, abdominal circumference, hip circumference, weight, height and calculation of Body Mass Index (BMI) were measured. Cardiovascular Risk was used using the Framingham global risk score (ERG) and QRISK 3. The presence of MetS was determined based on the criteria of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III - modified NCEP ATP III and comorbidities using the Cumulative scale Illness Rating Scale (CIRS). Inflammatory markers (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , EGF and VEGF) were included in this analysis. Statistical analyzes were performed using SPSS version 25.0 software. Data normality was assessed using the Shapiro Wilk test. The Chi Square test was performed for comparisons of qualitative variables and the Mann Whitney test for quantitative variables. To evaluate the effect of the burden of comorbidities on inflammatory markers, analysis of covariance was performed. The significance level adopted for the analyzes was $p < 0.05$.

Results: In the analysis of sociodemographic data, no differences were found between patients diagnosed with TB and controls in relation to sex and age. In the control group, 78.6% of individuals were female, with a median age of 42.5 years and a median of 15 years of education. The sample of patients diagnosed with TB was made up of 63.8% women with a median age of 52 years and an average of 19 years of education. Patients diagnosed with TB had a median diagnosis of 19 years. No difference was observed when diagnosed with hypertension, diabetes, or obesity. Patients with TB had a higher prevalence of MetS diagnosis (44.7%) compared to the control group (7.1%) ($p = 0.001$) and did not differ in relation to the Framingham ERG ($p = 0.73$) and QRISK-3 (83%) ($p = 0.14$). 87.2% of patients diagnosed with TB and 82.1% of controls were classified as low risk by the ERG score. Patients diagnosed with TB had a greater burden of comorbidities related to diseases quantified by the CIRS scale ($p < 0.0001$). Patients diagnosed with TB did not differ from controls in relation to TNF- α ($p = 0.08$), IL-6 ($p = 0.80$), IL-1 β ($p = 0.71$), IFN- γ ($p = 0.76$), (EGF) ($p = 0.93$), (VEGF) ($p = 0.37$). Individuals with moderate comorbidities, according to the CIRS scale, had higher levels of IFN- γ when compared to individuals without comorbidities ($p = 0.040$).

Conclusion: The results suggest that IFN- γ may be involved in comorbidities in patients diagnosed with TB.

Keywords: Bipolar Disorder, Cardiovascular risk, Inflammation, Metabolic syndrome

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Critérios do DSM-5 para diagnóstico de episódio de mania.....	16
Quadro 2 - Critérios do DSM-5 para diagnóstico de episódio depressivo maior.....	17
Figura 1 - Fatores associados à morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com diagnóstico de TB.....	20
Figura 2 - Tecido adiposo, inflamação e resistência à insulina.....	21
Figura 3 - Representação esquemática da análise das citocinas com a tecnologia Luminex® xMAP®	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Avaliação de Risco Cardiovascular.....	23
Tabela 2 – Dados sociodemográficos de pacientes com diagnóstico de TB e controles.....	34
Tabela 3 – Dados clínicos de pacientes com diagnóstico de TB e controles	35
Tabela 4 – Risco cardiovascular e avaliação de síndrome metabólica de pacientes com diagnóstico de TB e controles	36
Tabela 5 – Marcadores inflamatórios plasmáticos de pacientes com diagnóstico de TB e controles	37
Tabela 6 - Análise de covariância entre comorbidades e marcadores inflamatórios associados ao diagnóstico de transtorno bipolar.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC - Acidente vascular cerebral
BNDF - Fator neurotrófico derivado do cérebro
CCL2 - Quimiocina ligante 2
CCL11- Eotaxina-1
CIRS - Cumulative Illness Rating Scale
COX2 - Ciclooxygenase 2
CT - Colesterol total
CXCL10 - Proteína 10 induzida por interferon γ
Cm- Centímetros
DCV - Doença cardiovascular
DM - Diabetes Mellitus
DSM-IV-TR - Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mental 4ª edição
DSM-5 - Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mental 5ª edição
EAT: Tecido adiposo epicárdico
EBSERH - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EGF - Fator de crescimento epidérmico
ERG - Escore de risco global
EUA - Estados Unidos
GBD - Global Burden of Disease Study
GLP-1- Níveis do hormônio insulínico
HAM-D - Escala de depressão de Hamilton
HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica
HO - Hipótese nula
H1- Hipótese alternativa
HC/UFMG - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HDL - Lipoproteína de alta densidade
HPA - Hipotálamo-hipófise-adrenal
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IAM - Infarto agudo do miocárdio
IDF - International Diabetes Federation
IDO - Indoleamina 2,3 desoxigenase
IFN - Interferons
IFNGR- Receptores de IFN- γ
IL - Interleucina
IL - 1 β - Interleucina – 1 β
IL2 - Interleucina 2
IL-6 - Interleucina 6
IL-8 - Interleucina 8
IL-10 - Interleucina 10
IL-17 - Interleucina 17
IMC - Índice de Massa Corporal
Kg/m² - Quilogramas pela estatura elevada à segunda potência
LCR - Líquido cefalorraquidiano
LDL - Lipoproteína de baixa densidade
LIIM - Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica
MetS - Síndrome Metabólica
Mg/dL - Miligramas por decilitro

MmHg - Milímetros de mercúrio
NCEP ATP III - National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III
NK - Natural killer
OC - Obesidade Central
P - Percentil
PAMPs - Padrões moleculares associados a patógenos
PAS - Pressão arterial sistólica
PET - Tomografia por emissão de pósitrons
pg/mL - Picograma por mililitro
PSQ- Avaliação psiquiatria
QA- Ácido quinolínico
RCV - Risco cardiovascular
RPM - Rotações por minuto
SBC-DA – Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia
SNC - Sistema nervoso central
TB - Transtorno bipolar
TLRs - Receptores Toll-like
TNF - Fator de necrose tumoral
TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa
TSPO - Proteína translocadora
 μ L - Mililitro
UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais
USA: *United States of America*
VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular
YOUNG - Escala de mania de Young

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Transtorno Bipolar	15
1.2 Transtorno bipolar e Inflamação	18
1.3 Doença cardiovascular e distúrbios metabólicos no Transtorno Bipolar.....	19
1.4 Risco cardiovascular e síndrome metabólica	21
2 HIPÓTESE.....	25
3 OBJETIVOS.....	27
3.1 Objetivo geral.....	27
3.2 Objetivos específicos	27
4 MÉTODO	28
4.1 Delineamento do estudo	28
4.1.1 Critérios de inclusão para os pacientes	28
4.1.2 Critérios de exclusão para os pacientes	28
4.1.3 Critérios de inclusão para o grupo controle.....	28
4.1.4 Critérios de exclusão para o grupo controle	28
4.2 Instrumentos de avaliação	29
4.2.1 Anamnese semiestruturada e avaliação clínica.....	29
4.2.2 Escala de depressão de Hamilton (HAM-D)	29
4.2.3 Escala de mania de YOUNG	29
4.2.4 Avaliação do Risco Cardiovascular.....	30
4.2.5 Avaliação da Síndrome Metabólica.....	30
4.2.6 Escala de avaliação de comorbidades – Cumulative Illness Rating Scale (CIRS).....	30
4.3 Avaliação de marcadores inflamatórios no plasma.....	31
4.4 Aspectos éticos.....	33
4.5 Análise estatística.....	33
5 RESULTADOS	34
5.1 Caracterização da amostra.....	34
5.2 Marcadores inflamatórios plasmáticos.....	36
5.3 Análise de covariância	37
6 DISCUSSÃO.....	40

7 CONCLUSÃO	49
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
APÊNDICE	62
ANEXO	63

1 INTRODUÇÃO

1.1 Transtorno Bipolar

O transtorno bipolar (TB) é uma doença crônica, caracterizada por alterações de humor, que oscilam entre episódios maníacos, hipomaníacos, depressivos ou mistos (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013). É considerado eufímico o paciente que apresentar remissão total dos sintomas de humor por um período superior a 2 meses (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Segundo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais - DSM-5, é classificado como TB tipo I pela presença de pelo menos um episódio de mania e TB tipo II por um curso clínico de um ou mais episódios depressivos e pelo menos um episódio hipomaníaco (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013).

O episódio de mania é definido como um período de humor elevado, expansivo ou irritável e aumento de energia ou atividade. Os sintomas psicóticos podem ou não estar associados. A duração deste estado deve ser de, no mínimo, uma semana e presente na maior parte do dia, pela maioria dos dias ou qualquer duração caso seja necessária hospitalização (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013). Os critérios para caracterização de um episódio de mania, segundo o DSM-5, são apresentados no Quadro 1. Nos episódios de hipomania, os sintomas não são tão proeminentes, diferem-se pela intensidade, menor comprometimento funcional e ausência de sintomas psicóticos (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013).

Quadro 1 - Critérios do DSM-5 para diagnóstico de episódio de mania

Episódio Maníaco

A Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária).

B Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável do comportamento habitual:

1. Autoestima inflada ou grandiosidade.
2. Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono).
3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.
4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.
5. Distratibilidade (*i.e.*, a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.
6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora (*i.e.*, atividade sem propósito não dirigida a objetivos).
7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).

C A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou existem características psicóticas.

D O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento) ou a outra condição médica.

Nota: Um episódio maníaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento, eletroconvulsoterapia), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um episódio maníaco e, portanto, para um diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.

Nota: Os Critérios A-D representam um episódio maníaco. Pelo menos um episódio maníaco na vida é necessário para o diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.

Fonte: Manual Diagnóstico e Estatístico De Transtornos Mentais - 5ª edição

Os episódios depressivos são definidos pelos critérios diagnósticos de episódio depressivo maior segundo o DSM-5, conforme quadro 2. São observados sintomas como: tristeza persistente, lentificação, perda de prazer nas atividades, alterações de apetite, no padrão de sono, atividade psicomotora, sentimento de culpa e/ou desvalia, pensamentos recorrentes sobre a morte, ideação, e até tentativas de suicídio (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013).

Quadro 2 - Critérios do DSM-5 para diagnóstico de episódio depressivo maior

Episódio Depressivo Maior

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.

Nota: Não incluir sintomas que sejam claramente atribuíveis a outra condição médica.

1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio ou sem esperança) ou por observação feita por outra pessoa (p. ex., parece choroso). (Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.)

2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (conforme indicado por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa).

3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., mudança de mais de 5% do peso corporal em um mês) ou redução ou aumento no apetite quase todos os dias. (Nota: Em crianças, considerar o insucesso em obter o ganho de peso esperado.)

4. Insônia ou hipersonia quase diária.

5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observável por outras pessoas; não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).

6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.

7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente).

8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa).

9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. **C.** O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

Nota: Os Critérios A-C representam um episódio depressivo maior. Esse tipo de episódio é comum no transtorno bipolar tipo I, embora não seja necessário para o diagnóstico desse transtorno.

Fonte: Manual Diagnóstico e Estatístico De Transtornos Mentais - 5ª edição

A prevalência na população geral do TB tipo I é de aproximadamente 0,6% e do TB tipo II cerca de 1,4% (MERIKANGAS, 2011; CLEMENTE, 2015). A idade de início do primeiro episódio de humor é por volta dos 18 anos no TB tipo I e por volta dos 25 anos no TB tipo II (BAUER, 2015; JOSLYN, 2016). São elevados os índices de comorbidades clínicas e psiquiátricas (MCINTYRE, 2020; ISOMETSÄ, 2020). Indivíduos com diagnóstico de TB possuem um risco maior de desenvolver complicações metabólicas relacionadas à obesidade, como a resistência à insulina, em comparação com a população geral (GROVER, 2020; SCHUSTER, 2021; GIMÉNEZ-PALOMO, 2022). Possíveis mecanismos que explicam essa

relação incluem desregulação endócrina, inatividade física, ingestão excessiva de alimentos e um estado pró-inflamatório exacerbado (BENEDETTI, 2020). Há um interesse crescente sobre o papel da inflamação e do sistema imunológico na fisiopatologia do TB.

1.2 Transtorno bipolar e Inflamação

Alterações no sistema imunológico e a inflamação têm sido estudadas como um mecanismo chave na fisiopatologia do TB (BARBOSA, 2014; ROSENBLAT, 2017; SAYURIY, 2017; JONES, 2021). A inflamação é um processo biológico associado a ativação do sistema imunológico em resposta a um insulto, como infecções ou lesões para se reestabelecer a homeostase (SAKRAJDA, 2021). A persistência de um processo inflamatório está associada a um desequilíbrio nos sistemas imunológico, metabólico e neuroendócrino, resultando na desregulação da produção de citocinas (SAKRAJDA, 2021). Existem diferentes tipos de citocinas com funções especializadas e efeitos pró-inflamatórios ou anti-inflamatórios como: interleucinas (IL), interferons (IFN), fatores de necrose tumoral (TNF), quimiocinas, linfocinas e adipocinas (YUAN, 2019; SAKRAJDA, 2021).

Embora a contribuição da inflamação para o TB não seja totalmente compreendida, sabe-se que as citocinas aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE). Uma das hipóteses discutidas é de que a duração da inflamação pode impactar de forma diferente a BHE, com níveis de danos encontrados dependendo da amplitude e duração do processo inflamatório, incluindo alterações na sinalização, aumento da passagem de moléculas e da infiltração celular e dano direto da barreira celular endotelial (MEDINA-RODRIGUEZ, 2022). Efeitos neurotóxicos da inflamação crônica impactam negativamente os circuitos neurais subjacentes à regulação emocional e à cognição, desencadeando alterações neurofisiológicas e nos neurotransmissores, associadas à sintomatologia do TB (YUAN, 2019; SAKRAJDA, 2021). As citocinas mais estudadas no contexto da psiconeuroimunologia são a IL-6, o TNF- α , IL1- β .

As células endoteliais do cérebro têm a capacidade de secretar citocinas, participando ativamente na resposta inflamatória relacionada a adaptação ao estresse crônico (MÉNARD, 2016; JUREMA, 2022). A IL-6 é a principal citocina encontrada no sistema nervoso central (SNC), participando de funções fisiológicas como neurogênese, diferenciação neuronal e neuroproteção contra lesões teciduais, além de regular a neuroinflamação (GARCÍA-JUÁREZ, 2022). Amostras *post-mortem* de pacientes com TB mostraram aumento de IL-6 e TNF- α no córtex frontal (KADRIU, 2019).

A inflamação crônica e produção de citocinas pro-inflamatórias podem alterar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (JUREMA, 2022). A exposição ao estresse de forma

crônica pode induzir apoptose e reorganização neural, e está associada a aumento do volume da amígdala e diminuição do volume do hipocampo e do córtex pré-frontal (JUREMA, 2022).

Nos últimos anos, vários estudos avaliaram a associação entre marcadores inflamatórios e o TB. Foram demonstrados elevados níveis séricos de IL-8, de IL-6, quimiocina ligante 2 (CCL2), eotaxina-1 (CCL11) e proteína 10 induzida por interferon γ (CXCL10) nos pacientes com TB em comparação aos controles (MISIAK, 2020; SOLMI, 2021). Os níveis do fator de crescimento epidérmico (EGF) parecem estar reduzidos enquanto os valores de IL-1 β e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) não apresentaram diferenças em pacientes com TB quando comparados a controles (JESUDAS, 2020; BOND, 2020; PU, 2020; SOLMI, 2021).

Pacientes com diagnóstico de TB em episódios depressivos apresentaram elevações nos níveis séricos de IL-8, CCL2 e CXCL10 quando comparados a controles (MISIAK, 2020). Concentrações séricas do TNF- α parecem estar elevadas durante episódios maníacos e depressivos em comparação com os controles (SOLMI, 2021). Um estudo avaliando pacientes com diagnóstico de TB, sendo 44 em mania e 26 em depressão, com 100 controles demonstrou que os pacientes na admissão apresentavam elevações em IL-2, IL-6, IL-10 e IL-17 (SCHMITT JUNIOR, 2023). Após 30 dias de alta hospitalar os pacientes mantinham elevações dos níveis de IL-6, IL-10 e IL-17 comparados aos controles (SCHMITT JUNIOR, 2023). Os níveis de IL-6 e IL-2 diminuíram após alta hospitalar quando comparados a admissão nos pacientes com TB em depressão (SCHMITT JUNIOR, 2023).

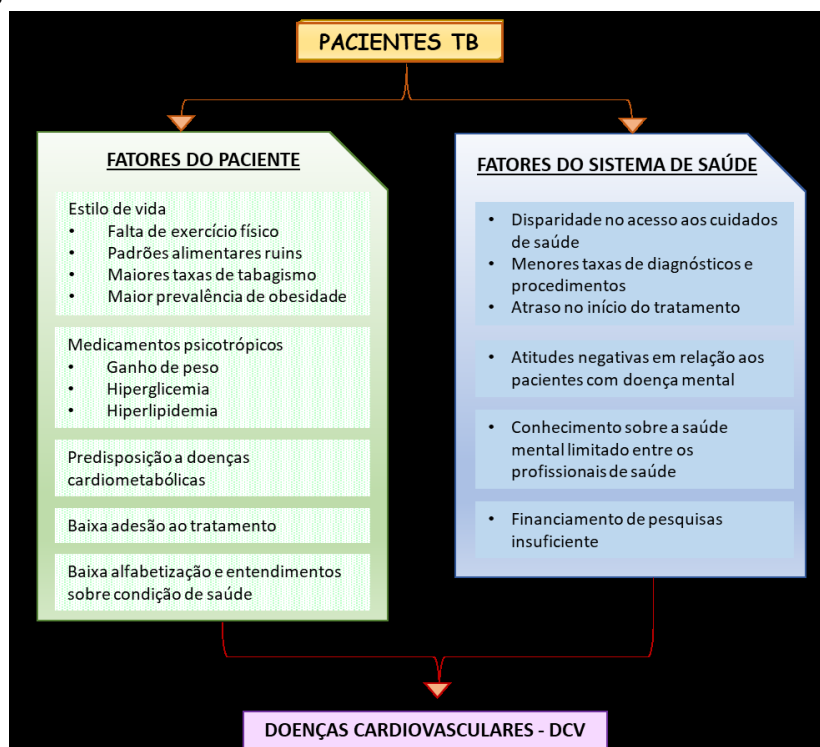
1.3 Doença cardiovascular e distúrbios metabólicos no Transtorno Bipolar

Pacientes com diagnóstico de TB apresentam maior prevalência de comorbidades crônicas como doenças cardiovasculares (30%), endócrinas e metabólicas (10% a 25%) (GROVER, 2020; ALMASABI, 2020; PAHWA, 2023). As doenças cardiovasculares (DCV) estão associadas a um risco aumentado de mortalidade prematura em pessoas com diagnóstico de TB, envolvendo uma complexa interconexão de mecanismos fisiopatológicos relacionados a anormalidades inflamatórias, hiperatividade do sistema nervoso simpático e do eixo HPA, inflamação vascular, disfunção endotelial, além de fatores genéticos e ambientais (NIELSEN, 2021).

Fatores que contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose e DCV são chamados de fatores de risco, podendo ser classificados como não modificáveis, tais como idade, sexo e herança genética; ou modificáveis, tais como tabagismo, sedentarismo e maus hábitos alimentares (FRANCULA-ZANINOVIC, 2018; NIELSEN, 2021). O TB está associado a uma prevalência mais elevada dos fatores de risco modificáveis, sendo os pacientes com diagnóstico

de TB mais propensos as comorbidades como obesidade, diabetes e hipertensão (NIELSEN, 2021). Além disso, as DVC podem ser subdiagnosticadas em pessoas com transtornos mentais graves, o que pode contribuir para maior mortalidade, como demonstrado na figura 1 (CORRELL, 2015; NIELSEN, 2021).

Figura 1 - Fatores associados à morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com diagnóstico de TB

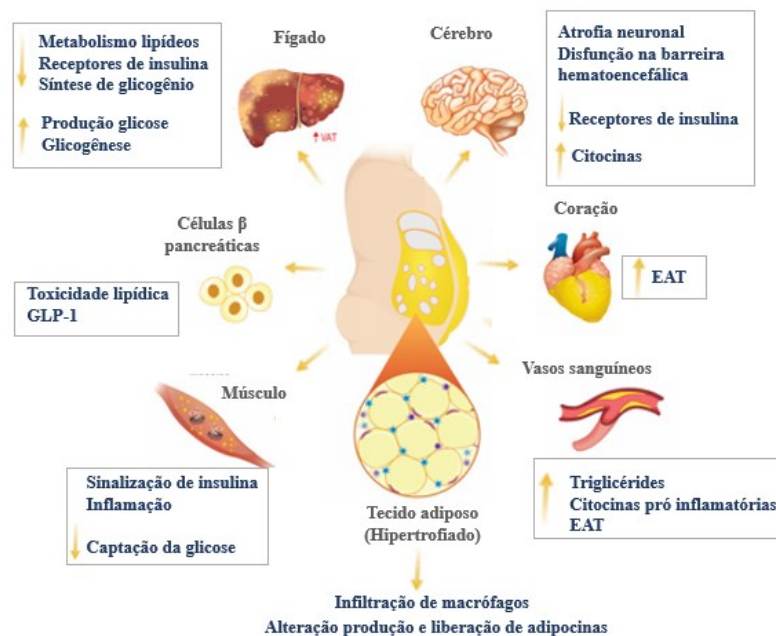


Adaptado de NIELSEN, 2021

A inflamação parece mediar a relação entre a elevada prevalência de comorbidades clínicas e o TB, como DCV, síndrome metabólica (MetS), diabetes e obesidade (GHAFOURI-FARD, 2019; BENEDETTI, 2020; WU, 2023; DOLAB, 2020). Uma das possíveis explicações para essas associações está relacionada às funções biológicas do tecido adiposo. Em indivíduos obesos, há uma elevação das citocinas pró-inflamatórias em comparação com as anti-inflamatórias (HAMJANE, 2020). O tecido adiposo produz e libera vários tipos de citocinas incluindo adipocinas como leptina, adiponectina, visfatina e resistina, além de TNF- α , IL-6 e CCL2 (HAMJANE, 2020). Com o aumento do tecido adiposo, a leptina é produzida em maiores quantidades, reduzindo a secreção de insulina por meio de interações com o sistema nervoso autônomo e receptores presentes nas células β pancreáticas (CINKAJZLOVÁ, 2021; JONES, 2021). A insulina estimula a produção de leptina pelos adipócitos, que por sua vez estimula a produção de IL-6 e TNF- α (CHANG, 2022; MISIAK, 2022). Níveis elevados de leptina podem

promover resistência à insulina, perpetuando o *feedback* positivo (CHANG, 2022; MISIAK, 2022). A obesidade contribui para a inflamação sistêmica por meio do acúmulo e ativação de macrófagos no tecido adiposo, maior produção de fatores inflamatórios, além de maior resistência tecidual à leptina (JAGANATHAN, 2018; MAXIMUS, 2020). Esse processo inflamatório crônico do tecido adiposo está associado a maior formação de placas de ateroma e resistência à insulina, aumentando o risco de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 como representado na figura 2 (JAGANATHAN, 2018; MAXIMUS, 2020).

Figura 2 - Tecido adiposo, inflamação e resistência à insulina



Legenda: EAT: tecido adiposo epicárdico; GLP-1: níveis do hormônio insulínico. Traduzido e adaptado MIOLA, 2022

A prevalência de MetS em pacientes com diagnóstico de TB é duas vezes maior comparada a população geral (ALMASABI, 2020). Estudos avaliando pacientes com diagnóstico de TB em comparação a controles observaram taxas de prevalência entre 42,6% e 53,0% (CZEPIELEWSKI, 2013; VANCAMPFORT, 2016; ALMASABI, 2020).

1.4 Risco cardiovascular e síndrome metabólica

O Risco Cardiovascular (RCV) é definido como a probabilidade de um indivíduo desenvolver um evento cardiovascular em um determinado período de tempo (COELLO, 2019). Modelos de previsão de risco foram desenvolvidas com o intuito de compreender, quantificar e classificar a probabilidade de ocorrer eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio não

fatal, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular, e são calculadas usando dados clínicos usuais como idade, valores de exames laboratoriais e dados antropométricos (COELLO, 2019).

O escore de risco global (ERG) de Framingham é uma das ferramentas mais tradicionais desenvolvidas e visa estimar a probabilidade de eventos coronarianos, cerebrovasculares, doença arterial periférica ou insuficiência cardíaca em um período de 10 anos (WILSON, 1998; D'AGOSTINO, 2008). Pressão arterial, dislipidemia, idade, sexo, presença de diabetes mellitus e hábito de fumar compõem os fatores de risco neste modelo (D'AGOSTINO, 2008). Esse escore foi adotado pelo Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC-DA) (PRÉCOMA, 2019). Indivíduos que apresentam vários fatores de risco cardiovascular, aterosclerose subclínica ou já tiveram manifestações da doença cardiovascular possuem um risco elevado para eventos. A SBC-DA considera quatro níveis de risco cardiovascular: risco muito alto, risco alto, risco intermediário e risco baixo (PRÉCOMA, 2019), conforme descrito na tabela 1.

O QRISK 3 é um algoritmo mais recente desenvolvido por pesquisadores do Reino Unido e validado para diferentes populações (HIPPISEY-COX, 2017). Além dos preditores de risco tradicionalmente utilizados como sexo, idade, etnia, razão colesterol total/lipoproteína de alta densidade (HDL), pressão arterial sistólica, índice de massa corporal, presença ou ausência do hábito de fumar e diabetes, esse escore inclui alguns fatores de risco adicionais como doença mental grave, uso de antipsicóticos atípicos, corticosteroides e enxaqueca (HIPPISEY-COX, 2017). Para o cálculo foi desenvolvido um software QRISK® 3 v. 2018 que utiliza as variáveis descritas na tabela 1 para estimar o risco de doença cardiovascular em 10 anos, classificando como baixo, intermediário e alto (HIPPISEY-COX, 2017)

Tabela 1- Avaliação de Risco Cardiovascular

Calculadora de RCV	Faixa Etária	Variáveis	Desfechos 10 anos	Classificação do RCV
ERG	30-74	Idade, sexo, PAS, uso de antihipertensivo, CT, HDL, DM, tabagismo ou Aterosclerose subclínica ou Aneurisma de aorta abdominal ou Colesterol LDL \geq 190 mg/dL ou Doença Renal Crônica ou Diabetes com LDL 70-190mg/dL	DCV fatal e não fatal (coronária, cerebrovascular, insuficiência cardíaca, claudicação intermitente)	<p>Baixo < 5% ambos os sexos</p> <p>Intermediário 5% a 10% mulheres 5% a 20% homens</p> <p>Alto Risco > 20% homens > 10 % mulheres</p> <p>Muito alto Risco aterosclerose subclínica, aneurisma de aorta abdominal, histórico familiar de parente de primeiro grau com DCV prematura e presença de albuminúria</p>
QRISK3	25- 84	Idade, Sexo, etnia, tabagismo, DM, angina, doença renal crônica, fibrilação atrial, HAS, artrite reumatoide, PAS e IMC, doença mental grave, uso de antipsicóticos atípicos, corticosteroides e enxaqueca	Doença coronariana, AVC isquêmico ou ataque isquêmico transitório	<p>Baixo <10%</p> <p>Intermediário 10-20%</p> <p>Alto > 20%</p>

Legenda: AVC: acidente vascular cerebral, CT: colesterol total, DCV: doença cardiovascular; DM: diabetes mellitus, ERG: Escore de risco global; HDL: lipoproteína de alta densidade, IAM: infarto agudo do miocárdio; IMC: índice de massa corporal, LDL: lipoproteína de baixa densidade; mg/dL: miligramas por decilitro; PAS: pressão arterial sistólica; RCV: risco cardiovascular.

As alterações metabólicas relacionadas a obesidade e a resistência à insulina elevam o risco do indivíduo em desenvolver doenças cardiovasculares. Em conjunto, esses itens caracterizam o conceito de Síndrome Metabólica (MetS) que inclui: obesidade central (OC), hipertrigliceridemia, dislipidemia (HDL baixo e triglicérides elevados) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (SAYURI, 2017; MCCRACKEN, 2018; DALKNER, 2021). Várias definições para o diagnóstico da MetS foram propostas compartilhando critérios semelhantes. O *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* - NCEP ATP III define síndrome metabólica como uma combinação da presença de três ou mais dos seguintes fatores: obesidade abdominal; glicemia de jejum elevada; hipertrigliceridemia; baixos níveis de HDL e hipertensão arterial (NCEP EXPERT PANEL, 2001). Para o diagnóstico pelo NCEP ATP III são considerados os seguintes critérios: homens com medida abdominal superior a 94 cm e mulheres com medida abdominal superior a 80 cm; triglicérides com valor igual ou maior que 150 mg/dL; HDL – colesterol inferior a 40 mg/dL em homens ou inferior a 50 mg/dL em mulheres; pressão arterial igual ou maior que 130 mm/Hg e 85 mm/ Hg; e, por último, glicemia de jejum superior a 110 mg/dL (NCEP EXPERT PANEL, 2001). Em 2004, os critérios diagnósticos do NCEP ATP III foram modificados, considerando o valor de glicemia jejum superior a 100mg/dL e a presença de tratamento para hipertensão (GRUNDY, 2004).

2 JUSTIFICATIVA

Pacientes com diagnóstico de TB apresentam alterações nos marcadores inflamatórios periféricos e centrais, destacando o papel fundamental das citocinas na modulação das respostas inflamatórias e na comunicação entre as células do sistema imunológico e outras funções biológicas. Acrescido ao fato de uma maior prevalência de comorbidades clínicas, a compreensão dos mecanismos pelos quais a inflamação está associada as comorbidades clínicas em pacientes com diagnóstico de TB, sobretudo na eutimia, poderiam auxiliar na caracterização desses processos, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico, tratamento e prevenção mais eficazes.

3 HIPÓTESE

- Hipótese nula (H0): Não há associação entre comorbidades ao longo da vida e parâmetros inflamatórios em pacientes com diagnóstico de TB eutímicos.
- Hipótese alternativa (H1): Há associação entre comorbidades ao longo da vida e parâmetros inflamatórios em pacientes com diagnóstico de TB eutímicos.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto das comorbidades na inflamação de pacientes com diagnóstico de TB eutímicos.

4.2 Objetivos específicos

- Determinar o risco cardiovascular em pacientes com diagnóstico de TB eutímicos comparados a controles;
- Determinar a prevalência de síndrome metabólica em pacientes com diagnóstico de TB eutímicos comparados a controles;
- Avaliar as comorbidades em pacientes com diagnóstico de TB eutímicos comparados a controles;
- Comparar os níveis de marcadores inflamatórios entre pacientes e controles.

5 MÉTODO

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, exploratório, transversal, de caso-controle. Foi realizada avaliação de 47 pacientes com diagnóstico de TB em acompanhamento no Ambulatório de Transtorno Bipolar do Serviço de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais - EBSEH (HC/UFMG) e de 28 indivíduos recrutados na comunidade, pareados por sexo e idade. Os participantes foram avaliados no período de agosto de 2016 a junho de 2018. Todos os participantes receberam explicação sobre a pesquisa realizada e foram convidados a participar da pesquisa. As avaliações incluíram anamnese conduzida por entrevista semiestruturada, coleta de dados clínicos, exame físico e coleta de sangue.

5.1.1 Critérios de inclusão para os pacientes

- Diagnóstico estabelecido de TB do tipo I;
- Idade maior ou igual a 18 anos.

5.1.2 Critérios de exclusão para os pacientes

- Doenças inflamatórias ou autoimunes em atividade nas últimas 8 semanas;
- Uso de antibióticos, corticoides ou anti-inflamatórios em dose imunossupressora nas últimas 4 semanas.

5.1.3 Critérios de inclusão para o grupo controle

- Idade maior ou igual a 18 anos.

5.1.4 Critérios de exclusão para o grupo controle

- Uso de medicamentos psiquiátricos ou qualquer diagnóstico psiquiátrico;
- Histórico familiar de esquizofrenia, TB ou tentativa de autoextermínio em parentes de primeiro e segundo grau;
- Doenças inflamatórias ou autoimunes em atividade nas últimas 8 semanas;
- Uso de antibióticos, corticoides ou anti-inflamatórios em dose imunossupressora nas últimas 4 semanas.

5.2 Instrumentos de avaliação

5.2.1 Anamnese semiestruturada e avaliação clínica

Os sujeitos foram submetidos à anamnese semipadronizada contendo características sociodemográficas (idade, sexo, escolaridade, estado civil, número de filhos, profissão), caracterização do transtorno (tempo de diagnóstico, número de episódios de mania, depressão, mistos, história de sintomas psicóticos, número de internações psiquiátricas, tratamento atual e prévio, história de tentativas de autoextermínio), histórico clínico a respeito de manifestações cardiovasculares, além da história pregressa e familiar.

Houve aferição dos dados vitais, pressão arterial, circunferência abdominal, circunferência de quadril, peso, altura e cálculo de Índice de massa corporal (IMC). Dados antropométricos foram obtidos no mesmo dia da avaliação clínica. Todos os sujeitos foram pesados na mesma balança que dispunha de antropômetro padronizado e calibrado, marca Welmyâ e modelo 110 CH. O IMC foi calculado dividindo o peso em quilogramas pela estatura elevada à segunda potência ($IMC = kg/m^2$).

5.2.2 Escala de depressão de Hamilton (HAM-D)

A escala de depressão de Hamilton (HAM-D) (HAMILTON, 1960) é um instrumento de avaliação de sintomas depressivos. A versão proposta originalmente possui 21 itens. Posteriormente, foi proposta uma simplificação para 17 itens, em virtude da pequena ocorrência dos 4 últimos itens da escala original, a saber: variação diurna, sintomas de desrealização/despersonalização, sintomas paranoides e sintomas obsessivo-compulsivos (HAMILTON, 1967). Há uma outra versão que possui 24 itens que inclui, além dos 21 itens originais, questões sobre desamparo, desesperança e baixa autoestima. A HAM-D apresenta boas propriedades psicométricas, validade e confiabilidade no diagnóstico de depressão (HEDLUND, 1979). Nesse estudo, foi utilizada a versão de 17 itens, cujo escore máximo é 50. São sugeridos os pontos de corte menores que 7 para diagnóstico de eutimia (GAZALLE, 2006; BEYER, 2008).

5.2.3 Escala de mania de YOUNG

A escala de mania de Young (YOUNG) (YOUNG, 1978) foi construída em 1978, sendo o instrumento mais utilizado em estudos clínicos controlados com pacientes em mania (VILELA, 2000). A escala foi traduzida, adaptada e modificada para a literatura brasileira, ganhando o nome de Escala de Avaliação de Mania Modificada (VILELA, 2000). Entretanto,

os autores mantiveram a denominação de YOUNG. Essa escala é composta por 11 itens baseados em sintomas centrais da mania descritos no DSM-IV-TR (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2002): (a) humor e afeto elevados; (b) energia e atividade motora elevadas; (c) interesse sexual; (d) sono; (e) irritabilidade; (f) velocidade e quantidade de fala; (g) linguagem (distúrbio do pensamento); (h) conteúdo do pensamento; (i) comportamento disruptivo agressivo; (j) aparência e (k) insight. Todos os itens são graduados em 5 níveis de gravidade crescente, sendo 7 itens pontuados de 0 a 4 e 4 itens (irritabilidade, velocidade e quantidade de fala, conteúdo do pensamento, comportamento disruptivo agressivo) pontuados com valores de 0 a 8. No presente estudo, foram utilizados como pontos de corte escores menores ou iguais a 8 como indicativos de eutímia (BEYER, 2008).

5.2.4 Avaliação do Risco Cardiovascular

Para determinação do Risco Cardiovascular foi utilizado o ERG de Framingham, conforme atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2019 (WILSON, 1998; D'AGOSTINO, 2008; PRÉCOMA, 2019) e o QRISK-3 (HIPPISEY-COX et al., 2017).

Os cálculos foram realizados utilizando as calculadoras eletrônicas a seguir:

- <http://departamentos.cardiol.br/sbcda/2015/CALCULADORAER2020/index.html>
- <https://qrisk.org/>

5.2.5 Avaliação da Síndrome Metabólica

A presença de MetS foi determinada com base nos critérios da *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III - NCEP ATP III* modificado (NCEP EXPERT PANEL, 2001; GRUNDY, 2004).

5.2.6 Escala de avaliação de comorbidades – Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

A escala *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) possibilita a avaliação quantitativa de comorbidades clínicas na população de uma forma em geral (MILLER, 1992). São coletadas as informações sobre as morbidades que afetam 14 sistemas/órgãos: cardíaco; vascular; hematopoiético; respiratório; olhos, ouvido, nariz, garganta e laringe; gastrointestinal superior; gastrointestinal inferior; hepático; gênito-urinário; renal; musculoesquelético; neurológico, psiquiátrico e metabólico-endócrino. A comorbidade recebe uma pontuação que indica a gravidade do comprometimento, que pode ser: 0 (zero) quando não houver nenhuma morbidade; nível 1 que indica leve problema atual ou problema significativo passado; nível 2:

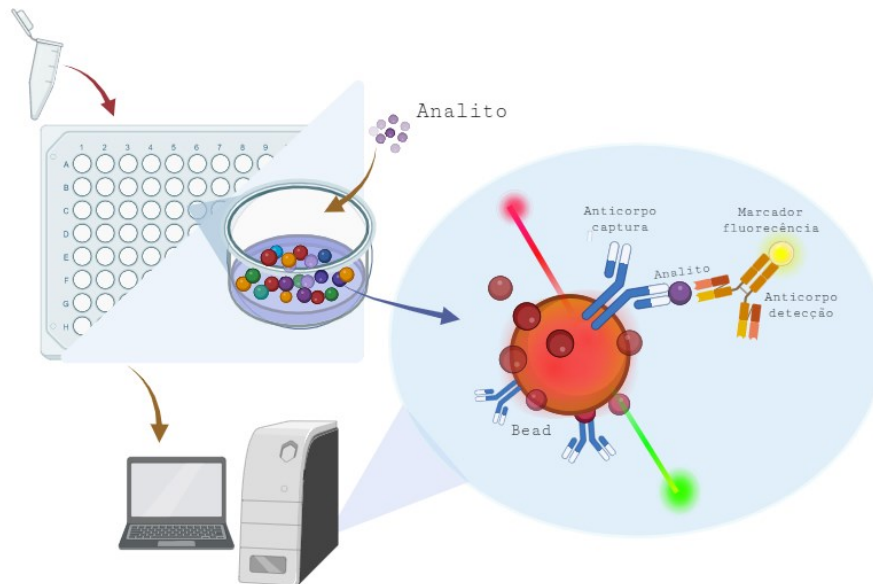
quando há incapacidade moderada ou morbidade que requer terapia; nível 3: quando há deficiência ou problemas crônicos “incontroláveis” graves ou constantes e nível 4: quando há falência de órgãos, final de tratamento extremamente grave, imediato ou com grave comprometimento da função (MILLER, 1992). Para saber o comprometimento total do paciente, calcula-se a soma total da escala (MILLER, 1992). Foram realizadas também análises excluindo o escore do item de avaliação de transtornos psiquiátricos para a comparação da carga das demais comorbidades clínicas entre os grupos. Pacientes e controles foram classificados considerando a pontuação total da escala como sem comorbidade (0 pontos), comorbidade leve (1 a 2 pontos), comorbidade moderada (3 a 4 pontos) e comorbidade grave (mais de 5 pontos).

5.3 Avaliação de marcadores inflamatórios no plasma

Os níveis de citocinas inflamatórias foram medidos no mesmo horário do dia, sob condições padronizadas para todos os participantes do estudo. As amostras de sangue periférico foram coletadas por punção venosa em veia antecubital em frascos com anticoagulante heparina em sala apropriada. O plasma foi separado por centrifugação, aliquoteado e armazenado em freezer a -80°C no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG (LIIM). Posteriormente as amostras foram preparadas para análise em uma placa de 96 poços, utilizando um painel esferas de citocinas humanas *Milliplex MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel* (Millipore Corp. Billerica, EUA), conforme protocolo do fabricante. Foram analisadas as citocinas: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , EGF VEGF.

Estes ensaios são baseados na tecnologia *Luminex® xMAP®* (Austin, Texas, EUA), que utiliza código interno de cores em microesferas (também chamado de beads). Anticorpos de captura específicos para cada analito estão imobilizados nas microesferas através de ligações covalentes não reversíveis. Depois que o analito (marcador) se liga aos anticorpos de captura localizados na superfície das microesferas, a detecção final é feita através de um terceiro marcador fluorescente. O resultado é um ensaio “sanduíche” realizado através de microesferas. O equipamento *Luminex 200* movimenta estas esferas em fila única através de feixes de dois lasers diferentes. O primeiro feixe de laser detecta (classifica) a microesfera (o código de cor para o ensaio) e o segundo laser quantifica o sinal de reporte em cada microesfera, como demonstrado na figura 3. A leitura dos resultados foi realizada no equipamento *MagPix software xPonent/ Analyst*. Para análise das citocinas foi utilizado kit HCYTMAG-60K-PX29.

Figura 3 - Representação esquemática da análise das citocinas com a tecnologia *Luminex*® *xMAP*®



Elaborado pelo autor no biorender.com

As análises foram realizadas no LIIM pela doutoranda e pelo acadêmico de medicina Pedro Alves Soares Vaz de Castro. As amostras de plasma obtidas foram descongeladas, homogeneizadas no vórtex e centrifugadas por 10 minutos a temperatura ambiente (20-25°C). Adicionou-se 200 μL de *Assay buffer* a cada poço da placa, que foi agitada por 10 minutos em temperatura ambiente. O *Assay buffer* foi decantado e removido qualquer quantidade residual dos poços, invertendo a placa e batendo levemente em toalhas absorventes várias vezes. Após, foi adicionado, conforme cada poço previamente designado no mapa predefinido: 25 μL de cada padrão aos “poços de padrão”; 25 μL de *Assay buffer* (tampão de ensaio) aos “poços de fundo”; 25 μL de amostras diluídas e centrifugadas aos “poços de amostras”; 25 μL de anticorpos de detecção e 25 μL de grânulos em cada poço. A placa foi selada, envolvida com papel alumínio e incubada durante a noite (16-18 horas), a temperatura ambiente (20-25°C) e sob agitação (300 \pm 50rpm).

No dia seguinte, todo o conteúdo do poço foi removido suavemente e a placa foi lavada duas vezes com 200 μL de *Wash Buffer* e 25 μL da solução de detecção de anticorpos foi adicionada. A placa foi selada, coberta com papel alumínio e incubada por 60 minutos em agitação (300 \pm 50rpm), temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Após o período, 25 μL de estreptavidinaficoeritrina (SAPE) foram adicionados a cada poço, a placa foi selada e coberta com papel alumínio e novamente foi incubada por 60 minutos em agitação (300 \pm 50rpm).

A placa foi lavada duas vezes com 200µL de *Wash Buffer*. O pellet foi suspenso adicionando 150µL de tampão de ensaio e as amostras foram homogeneizadas por 10 minutos. As intensidades médias de fluorescência foram determinadas por aquisição das amostras no equipamento *Bio-Plex 200*, usando o *software Luminex xPONENT* versão 3.1. As concentrações dos biomarcadores foram obtidas a partir da construção de curvas-padrão dos analitos, usando uma curva logística de ajuste de 5 parâmetros para transformar as intensidades médias de fluorescência em concentrações (pg/mL), usando o *software Bio-Plex Manager™* versão 6.1. Os resultados foram transcritos para uma tabela em Excel e posteriormente ao software de análise estatística.

5.4 Aspectos éticos

Este projeto está aprovado na plataforma brasil sob o número 61046216.9.0000.5149, com protocolo elaborado em consonância com a legislação em vigor e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital das Clínicas da UFMG. Cumpre sublinhar que se trata de um estudo transversal não-intervencionista (observacional), sem interferência na condução clínica dos pacientes envolvidos no projeto. Todos os participantes foram esclarecidos sobre o estudo e seu desenvolvimento e posteriormente assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5.5 Análise estatística

Os dados foram avaliados quanto à normalidade pelo teste de *Shapiro Wilk* e tiveram sua normalidade rejeitada. As variáveis qualitativas foram apresentadas em forma de frequência absoluta e relativa. A associação entre o grupo – paciente ou controle – e as variáveis qualitativas foi feita pelo teste Qui Quadrado e em casos específicos onde menos de 5 casos foram identificados em uma casela de uma tabela quadrada, foi aplicado o teste de *Fisher* em substituição. A comparação de variáveis quantitativas entre os grupos foi feita através do teste de *Mann Whitney*. Foi realizada análise de covariância Ancova para avaliar o efeito da carga das comorbidades (leve/ moderada/ grave) nos marcadores inflamatórios, controlando a influência de ter diagnóstico de TB associado. Para avaliar a associação entre a carga das comorbidades e diagnóstico de TB foi realizado o teste Qui Quadrado. O nível de significância adotado para as análises foi de $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas por meio do *software SPSS* versão 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

6 RESULTADOS

6.1 Caracterização da amostra

A Tabela 2 apresenta os dados sociodemográficos dos indivíduos incluídos no estudo. Não houve diferença em relação à idade e gênero entre os grupos. Os pacientes com diagnóstico de TB tinham mediana de idade de 52 anos (35 - 61) comparados a mediana de 42,5 (34,5 - 54,7) dos controles ($p = 0,14$). Em relação ao gênero, 63,8% dos pacientes com diagnóstico de TB e 78,6% dos controles eram do sexo feminino ($p = 0,19$). Os pacientes com diagnóstico de TB possuíam menor tempo de estudo, mediana de 12 anos (8 - 15) quando comparados aos controles, mediana de 15 anos (11 - 17,7) ($p = 0,003$). Os pacientes com diagnóstico de TB estavam em eutimia, com uma mediana de pontuação de 2 (1 - 5) na escala de depressão de Hamilton e uma mediana de 0 (0 - 1) na escala de mania de Young. A pontuação nas escalas HAM-D e Young foram maiores no grupo de pacientes em relação ao dos controles ($p < 0,05$). O tempo médio de transtorno dos pacientes com diagnóstico de TB foi de 19 anos (9 - 30).

Tabela 2 - Dados sociodemográficos de pacientes com diagnóstico de TB e controles

	Pacientes com diagnóstico de TB (n=47)	Controles (n=28)	Valor-p
Idade em anos	52 (35 - 61)	42,5 (34,5 - 54,7)	0,14 ¹
Sexo, feminino	30 (63,8)	22 (78,6)	0,19 ²
Escolaridade (em anos de estudo)	12 (8 - 15)	15 (11 - 17,7)	0,003 ¹
Estado Civil			---
Solteiro	16 (41)	-	
Casado	14 (35,9)	-	
Divorciado	7 (17,9)	-	
Viúvo	2 (5,1)	-	
HAM-D	2 (1-5)	0 (0 - 0)	<0,0001 ²
Young	0 (0-1)	0 (0 - 0)	0,006 ¹
Tempo de doença em anos	19 (9 - 29)	-	

Abreviações: n: sujeitos; P: percentil; TB: Transtorno Bipolar; ¹ - Teste de *Mann-Whitney*; ² - Teste Qui Quadrado. Variáveis categóricas apresentadas como n (%). Variáveis quantitativas apresentadas como mediana (Q1 - Q3).

Os dados clínicos e as comorbidades estão descritas na tabela 3. Não foi observada diferença entre pacientes e controles em relação ao diagnóstico de hipertensão e diabetes, sendo 34% (16/47) dos pacientes com diagnóstico de TB eram hipertensos e 17% (8/47) diabéticos, comparados a 14,3% (4/28) hipertensos ($p = 0,10$) e 7,1% (2/28) diabéticos no grupo controle ($p = 0,30$). Na avaliação do IMC, não observamos diferença entre os grupos sendo que 21,3% (10/47) dos pacientes com diagnóstico de TB foram classificados como eutróficos, 31,9%

(15/47) com sobrepeso e 46,8% (22/47) com diagnóstico de obesidade comórbida ($p = 0,06$). Quanto aos controles 46,4% (13/28) eram eutróficos, 17,9% (5/28) com sobrepeso, 35,7% (10/28) estavam obesos.

Na avaliação da carga de doenças quantificada pela escala CIRS, pacientes apresentaram uma pontuação total maior, mediana de 6 (5 – 9) comparada a uma mediana de 1 (1 – 2) dos controles ($p= 0,0001$). Quando excluído o escore do item de avaliação de transtornos psiquiátricos da escala CIRS, os pacientes também apresentaram uma pontuação total maior, mediana de 2 (1 – 5) comparada a uma mediana de 1 (0,25 – 2) dos controles ($p= 0,01$). Quanto a classificação de gravidade das comorbidades segundo a escala CIRS, pacientes e controles não diferiram ($p= 0,11$), sendo que 44,7% (21/47) dos pacientes foram classificados com comorbidade leve comparados a 64,3% (18/28) no grupo controle. No grupo de pacientes 32% (15/47) foram classificados com comorbidade moderada enquanto no grupo controle foram 10,7% (3/28). Nenhum controle foi classificado com comorbidade grave comparados a 4,2% (2/47) dos pacientes. No grupo controle 19,6% (7/28) não tinham nenhuma comorbidade, similar ao observado na classificação dos pacientes 19% (9/47), conforme descrito na tabela 3.

Tabela 3 - Dados clínicos de pacientes com diagnóstico de TB e controles

	Pacientes com diagnóstico de TB (n=47)	Controles (n=28)	Valor-p
HAS	16 (34)	4 (14,3)	0,10 ¹
DM	8 (17)	2 (7,1)	0,30 ¹
Dislipidemia	28 (59,6)		
Classificação IMC			0,06 ¹
Eutrófico	10 (21,3)	13 (46,4)	
Sobrepeso	15 (31,9)	5 (17,9)	
Obesidade	22 (46,8)	10 (35,7)	
CIRS total	6 (5 – 9)	1 (1 – 2)	<0,0001 ²
CIRS sem PSQ	2 (1 – 5)	1 (0,25 – 2)	0,01 ²
Classificação categórica CIRS			0,11 ¹
Sem comorbidade	9 (19,1)	7 (19,6)	
Comorbidade leve	21 (44,7)	18 (64,3)	
Comorbidade moderada	15 (32)	3 (10,7)	
Comorbidade grave	2 (4,2)	0	

Abreviações: n: sujeitos; P: percentil; CIRS: *Cumulative Illness Rating Scale*; TB: Transtorno Bipolar; Young: Escala de Mania de Young; HAM-D: Escala da Depressão de Hamilton; DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica IMC: Índice de massa corporal; PSQ: Avaliação psiquiatria; ¹ - Teste Qui Quadrado, Teste; ² - Teste de *Mann-Whitney*. Variáveis categóricas apresentadas como n (%). Variáveis quantitativas apresentadas como mediana (Q1 – Q3).

A Tabela 4 mostra a comparação do risco cardiovascular de pacientes com diagnóstico de TB e grupo controle, utilizando o ERG de Framingham, QRISK-3 e da avaliação de síndrome metabólica dos pacientes. Segundo o escore do ERG, 87,2% (41/47) dos pacientes com diagnóstico de TB e 82,1% (23/28) dos controles foram classificados como risco baixo. Quanto ao risco moderado, observou-se uma frequência de 8,5% (4/47) nos pacientes com diagnóstico de TB e de 14,3% (4/28) nos controles. Apenas 2/47 dos pacientes com diagnóstico de TB (4,3%) e 1/28 (3,6%) dos controles foram classificados com alto risco. Em ambos os grupos nenhum dos indivíduos foram classificados com risco muito alto. Não se observou diferenças na classificação segundo os critérios do QRISK-3, sendo 83% (39/47) dos pacientes com diagnóstico de TB e 96,4% (27/28) dos controles classificados com risco baixo; 17% (8/47) dos pacientes com diagnóstico de TB e 3,6% (1/28) dos controles com um risco moderado. Nenhum dos indivíduos da amostra foi classificado com risco alto. Não foi observada diferença entre pacientes e controles com relação ao risco cardiovascular, nos escores do ERG de Framingham ($p = 0,73$) e Q risk-3 ($p = 0,14$).

Como descrito na tabela 4, houve maior prevalência de MetS no grupo de pacientes com diagnóstico de TB quando comparado a controles ($p=0,001$), 44,7% (21/47) dos pacientes com diagnóstico de TB preencheram critério para MetS comparados a 7,1% (2/28) dos controles.

Tabela 4 - Risco cardiovascular e avaliação de síndrome metabólica de pacientes com diagnóstico de TB e controles

	Pacientes com diagnóstico de TB (n=47)	Controles (n=28)	Valor-p
Escore de risco global (ERG) de Framingham			0,73 ¹
Risco baixo	41 (87,2)	23 (82,1)	
Risco moderado	4 (8,5)	4 (14,3)	
Risco alto	2 (4,3)	1 (3,6)	
Risco muito alto	0	0	
QRISK-3			0,14 ¹
Risco baixo	39 (83)	27 (96,4)	
Risco moderado	8 (17)	1 (3,6)	
Risco alto	0	0	
Síndrome metabólica NCEP/ATPIII modificado	21 (44,7)	2 (7,1)	0,001 ¹

Abreviações: N: sujeitos; TB: Transtorno Bipolar; MetS: Síndrome metabólica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; NCEP/ATPIII: *National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III*; ¹ – Teste Qui quadrado; variáveis apresentadas como n (%).

6.2 Marcadores inflamatórios plasmáticos

A tabela 5 apresenta as comparações dos marcadores inflamatórios plasmáticos. Não houve diferença entre pacientes com diagnóstico de TB e controles em relação a EGF, IFN- γ ,

IL-1 β , IL-6, TNF- α e VEGF. Pacientes com diagnóstico de TB apresentaram uma mediana de 8,19 pg/ml (6,38-10,32) do EGF comparada uma mediana de 8,34 pg/ml (6,38-10,71) nos controles (p=0,93). A mediana do IFN- γ dos pacientes com diagnóstico de TB foi 2,04 pg/ml (0,48-4,39) enquanto a dos controles 1,75 pg/ml (0,76-3,86) (p=0,76). Na comparação da mediana da IL-1 β observou-se uma mediana de 562,50 pg/ml (551,19-575,69) no grupo dos pacientes com diagnóstico de TB e de 559,88 pg/ml (554,24-568,51) no grupo controle (p=0,71). Já as medianas da IL-6 foram de 11,29 pg/ml (8,00-20,01) nos pacientes com diagnóstico de TB e 12,81 pg/ml (6,79 – 21,79) nos controles (p=0,80). Com relação ao TNF- α constatou-se uma mediana de 2,70 pg/ml (1,47-14,58) nos pacientes com diagnóstico de TB e 1,74 pg/ml (1,53-2,52) nos controles (p=0,08). No que se refere ao VEGF as medianas foram de 4,40 pg/ml (1,93-8,54) e 4,05 pg/ml 0 (0,15- 5,61), em pacientes com diagnóstico de TB e controles respectivamente (p=0,37).

Tabela 5 - Marcadores inflamatórios plasmáticos de pacientes com diagnóstico de TB e controles

	Pacientes com diagnóstico de TB (n=47)	Controles (n=28)	Valor-p
EGF pg/ml	8,19 (6,38 - 10,32)	8,34 (6,38 – 10,71)	0,93 ¹
IFN- γ pg/ml	2,04 (0,48 - 4,39)	1,75 (0,76 - 3,86)	0,76 ¹
IL-1 β pg/ml	562,5 (551,19 - 575,69)	559,88 (554,24 – 568,51)	0,71 ¹
IL-6 pg/ml	11,29 (8 – 20,01)	12,81 (6,79 – 21,79)	0,80 ¹
TNF- α pg/ml	2,70 (1,47 - 14,58)	1,74 (1,53 - 2,52)	0,08 ¹
VEGF pg/ml	4,40 (1,93 – 8,54)	4,05 (0,15 – 5,61)	0,37 ¹

Abreviações: N: sujeitos; TB: Transtorno Bipolar; P: percentil; EGF: Fator de crescimento epidérmico; IFN- γ : Interferon gama; IL-1 β : Interleucina 1 beta; IL-6: Interleucina 6; TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa; VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular; ¹ Teste *Mann-Whitney*. Dados apresentados como mediana e quartis

6.3 Análise de covariância

Para avaliar o efeito da carga das comorbidades (leve/ moderada/ grave) nos marcadores inflamatórios, controlando a influência de ter diagnóstico de TB associado, foi realizada análise de covariância Ancova. A associação entre as variáveis foi avaliada pelo teste Qui Quadrado, não sendo observada associação significativa entre a carga das comorbidades e o diagnóstico de TB (p= 0,109). Observamos uma relação significativa no modelo, com indivíduos classificados com comorbidades moderadas (pontuação de 3 a 4 na escala CIRS) apresentaram maiores níveis de IFN- γ quando comparados aos indivíduos sem comorbidades

($p = 0,040$). Não foram observadas diferença nos demais marcadores inflamatórios avaliados, conforme descrito na tabela 6.

Tabela 6 - Análise de covariância entre comorbidades e marcadores inflamatórios associados ao diagnóstico de TB

Variável dependente	Coeficiente	Desvio	t	valor p	Intervalo de	
					Limite inferior	Limite superior
EGF						
Constante	9,205	1,580	5,827	0,000	6,054	12,356
Paciente x Controle	1,246	1,373	0,908	0,367	-1,492	3,984
[CIRS = leve] *	-0,884	1,637	-0,540	0,591	-4,149	2,380
[CIRS = moderado]	-0,847	1,930	-0,439	0,662	-4,697	3,003
[CIRS = grave]	2,247	4,178	0,538	0,592	-6,085	10,580
IFN-γ						
Constante	4,497	5,089	0,884	0,380	-5,653	14,647
Paciente x Controle	-4,800	4,422	-1,085	0,281	-13,619	4,020
[CIRS = leve] *	2,392	5,274	0,454	0,652	-8,126	12,910
[CIRS = moderado]	13,018	6,218	2,093	0,040	0,615	25,420
[CIRS = grave]	0,904	13,459	0,067	0,947	-25,940	27,748
IL-1						
Constante	554,225	8,535	64,935	0,000	537,203	571,248
Paciente x Controle	7,187	7,416	0,969	0,336	-7,604	21,978
[CIRS = leve] *	11,643	8,844	1,316	0,192	-5,997	29,283
[CIRS = moderado]	17,204	10,429	1,650	0,104	-3,596	38,004
[CIRS = grave]	-0,356	22,573	-0,016	0,987	-45,376	44,664
IL-6						
Constante	33,407	14,883	2,245	0,028	3,724	63,091
Paciente x Controle	-6,546	12,932	-0,506	0,614	-32,338	19,246
[CIRS = leve] *	-4,290	15,423	-0,278	0,782	-35,050	26,469
[CIRS = moderado]	1,514	18,186	0,083	0,934	-34,757	37,784
[CIRS = grave]	-10,793	39,362	-0,274	0,785	-89,299	67,712
TNF-α						
Constante	4,691	12,428	0,377	0,707	-20,095	29,477
Paciente x Controle	12,860	10,798	1,191	0,238	-8,676	34,397
[CIRS = leve] *	6,311	12,878	0,490	0,626	-19,373	31,995
[CIRS = moderado]	-0,073	15,185	-0,005	0,996	-30,359	30,213
[CIRS = grave]	58,233	32,867	1,772	0,081	-7,319	123,785
VEGF						
Constante	-12,973	30,468	-0,426	0,673	-74,601	48,655
Paciente x Controle	22,337	24,361	0,917	0,365	-26,937	71,611
[CIRS = leve] *	26,126	29,080	0,898	0,374	-32,694	84,946
[CIRS = moderado]	2,797	30,676	0,091	0,928	-59,252	64,845
[CIRS = grave]	-1,634	54,860	-0,030	0,976	-112,598	109,331

Abreviações: *CIRS de referência: pacientes com diagnóstico de Transtorno Bipolar sem comorbidade; EGF: Fator de crescimento epidérmico; IFN- γ : Interferon gama; IL-1 β : Interleucina 1 beta; IL-6: Interleucina 6; TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa; VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular; Sig: valor p

7 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou o impacto das comorbidades clínicas na inflamação em uma amostra de pacientes com diagnóstico de TB tipo I, eutímicos em acompanhamento ambulatorial. Os pacientes com diagnóstico de TB apresentaram um maior escore cumulativo de gravidade relacionado a doenças, mesmo quando excluída a condição do quadro psiquiátrico. Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação a prevalência de HAS, obesidade e DM. O diagnóstico de síndrome metabólica foi mais frequente no grupo de pacientes com diagnóstico de TB comparados aos controles. Não foi observada diferença entre os grupos em relação a classificação de risco cardiovascular e marcadores inflamatórios. Indivíduos com TB classificados com comorbidades moderadas (pontuação de 3 a 4 na escala CIRS) apresentaram maiores níveis de IFN- γ quando comparados aos indivíduos sem comorbidades.

Na análise dos dados sociodemográficos, não foram encontradas diferenças entre pacientes com diagnóstico de TB e controles em relação ao sexo e idade. No grupo controle, 78,6% dos indivíduos eram do gênero feminino, com uma mediana de idade de 42,5 anos. A amostra de pacientes com diagnóstico de TB era composta em sua maioria por mulheres (63,8%), solteiras (41%), com mediana de 52 anos. Apesar do TB ser tradicionalmente descrito como um transtorno psiquiátrico com uma distribuição semelhante entre os gêneros em termos de prevalência ao longo da vida (MERIKANGAS, 2011; CLEMENTE, 2015), evidências recentes demonstraram uma predominância do sexo feminino nas amostras dos estudos baseados em grandes populações de TB (BUOLI, 2019; RAGAZAN, 2020; DELL'OSSO, 2021). Pacientes com diagnóstico de TB também tinham menos anos de estudo quando comparados aos controles ($p = 0,003$), provavelmente devido ao início precoce e a recorrência dos episódios de humor características do transtorno que impactam negativamente nas relações interpessoais, acadêmicas e laborais. (MERIKANGAS, 2011; CLEMENTE, 2015; HUANG, 2023). Os pacientes com diagnóstico de TB tinham uma mediana de 19 anos de diagnóstico, estavam em eutimia, com uma mediana de pontuação de 2 (1 - 5) na escala de depressão de Hamilton (HAM-D) ($p < 0,0001$) e uma mediana de 0 (0-1) na escala de mania de Young (YOUNG) ($p = 0,006$).

Neste estudo, os pacientes com diagnóstico de TB apresentaram prevalência de 34% de HAS e não diferiram de controles ($p = 0,10$). Nossos resultados são similares à pesquisas anteriores, que estimam uma prevalência de HAS nos pacientes com diagnóstico de TB de 25% a 45%, com risco 1,2 vezes maior de desenvolver quando comparados com controles da mesma idade e sexo (GOMES, 2013; AYLERBE, 2018; AGUGLIA, 2022).

Em relação a obesidade, observamos que os pacientes com diagnóstico de TB apresentaram uma prevalência de obesidade de 46% e não diferiram de controles ($p = 0,06$). Embora não identificada diferença na prevalência de obesidade entre os grupos, a porcentagem de pacientes com diagnóstico de TB obesos em nossa análise (46,6%) foi superior a estimada pela revisão de Liu e colaboradores (29%) (LIU, 2022). Pacientes com TB apresentam uma probabilidade duas vezes maior de desenvolver comorbidades metabólicas, tais como obesidade e DM (ZHAO,2016; FÜRTJES, 2020; WANG, 2022; LIU, 2022). Particularmente nos pacientes com diagnóstico de TB, existem outros fatores que podem contribuir com o aumento de peso, tais como efeitos adversos de medicação, além de fatores genéticos e hereditários (NIELSEN, 2021). Também observamos uma maior prevalência de obesidade no grupo controle (35%) em comparação a população geral. Dados do IBGE apontam que a prevalência de obesidade no Brasil seja de 25% da população (GBD, 2019; IBGE, 2022). A obesidade é uma condição crônica, influenciada pelo estilo de vida sedentário em conjunto com ingestão excessiva de alimentos (BENEDETTI, 2020), além de um fator de risco para resistência à insulina e DM (HAMJANE, 2020).

Neste estudo, os pacientes com diagnóstico de TB apresentaram prevalência de 17% de DM e não diferiram de controles ($p = 0,30$). Esses achados estão em contraste com estudos anteriores que observaram maior prevalência de DM em pacientes com diagnóstico de TB quando comparados a controles (SCHNEIDER, 2019; LIU,2022). Uma metanálise que avaliou 23 estudos comparando 22.224 pacientes com diagnóstico de TB e 1.152.480 controles encontrou uma prevalência de 9,6% DM no grupo de pacientes (LIU, 2022). Segundo o *Internacional Diabetes Federation* (IDF), a prevalência mundial de DM é de 6,1%, semelhante a observada em nossa amostra de controles (MAGLIANO, 2022). Pacientes com diagnóstico de TB e DM associado apresentam um curso mais grave do transtorno e menor resposta ao tratamento medicamentoso (VANCAMPFORT, 2015; GIMÉNEZ-PALOMO, 2022). Mecanismos fisiopatológicos compartilhados entre o TB e o metabolismo da glicose, incluindo alterações do eixo HPA, resistência à insulina e inflamação crônica podem contribuir para o ganho de peso e o desenvolvimento distúrbios cardiometabólicos (CALKIN, 2013; CALKIN, 2019; CUPERFAIN, 2020). A ativação do eixo HPA e hipercortisolemia observada no TB, reduz a secreção de insulina e aumenta a gliconeogênese, resultando em hiperglicemia, progredindo para o DM (GALICIA-GRACIA; MIOLA, 2022). A hipersecreção de glicocorticoides em longo prazo também pode levar à ativação da resposta imune, com produção de citocinas inflamatórias associada ao aumento do tecido adiposo, prejudicando ainda mais a sinalização da insulina (MIOLA, 2022), contribuindo significativamente para o

desenvolvimento das comorbidades no TB (BARBOSA, 2014; TEIXEIRA, 2016; ROSENBLAT e MCINTYRE, 2017; FRIES, 2019).

Embora não identificadas diferenças em relação aos componentes da síndrome metabólica, no presente estudo os pacientes com diagnóstico de TB apresentaram uma prevalência maior de diagnóstico de MetS (44,7%) em comparação com o grupo controle (7,1%) ($p = 0,001$), em consonância com estudos anteriores (CZEPIELEWSKI, 2013; VANCAMPFORT, 2016; ALMASABI, 2020). A prevalência de MetS em pacientes com diagnóstico de TB é duas vezes maior comparada a população geral (ALMASABI, 2020). Pesquisas apontam maior duração de episódios depressivos (LI, 2019) e pior qualidade de vida (LEOPOLD, 2016). A triagem ativa e precoce de parâmetros metabólicos, incluindo triglicerídeos e níveis de HDL, medidas de circunferência abdominal e intervenções no estilo de vida, incluindo mudanças na dieta e atividade física, são essenciais no manejo de pacientes com diagnóstico TB (GOLDSTEIN, 2020).

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morte prematura em pacientes com diagnóstico de TB (NIELSEN, 2021). Na avaliação quanto ao risco de desenvolver eventos cardiovasculares, os pacientes com diagnóstico de TB nesse estudo foram classificados em sua maioria com baixo risco cardiovascular pelo ERG de Framingham (87,2%) e não foi observada diferença em relação aos controles ($p = 0,73$). Estudos que utilizaram o escore de Framingham encontraram taxas de risco de DCV em 10 anos em amostras de pacientes com diagnóstico de TB de até 13,7% (SLOMKA, 2012), sugerindo um risco coronariano baixo a intermediário. No presente estudo, somente 4,3% dos pacientes apresentavam alto risco de DCV, valor inferior ao relatado em um estudo da Espanha (8,2%), avaliando 194 pacientes com diagnóstico de TB (GARCIA-PORTILHA, 2009). No estudo de Grover e colaboradores foi relatada uma taxa de prevalência de 6,4% de pacientes com diagnóstico de TB classificados como alto risco cardiovascular, superior a observada no presente estudo (GROVER, 2014). O RCV também foi avaliado pelo escore QRISK-3. Essa estimativa inclui fatores adicionais como diagnóstico de doenças psiquiátricas graves; o uso de fármacos, como antipsicóticos atípicos e corticosteroides; desvio padrão de pelo menos duas leituras de pressão arterial sistólica recentes; diagnóstico de condições clínicas comórbidas, não foram observadas diferenças de RCV entre os grupos, e a maioria dos pacientes com diagnóstico de TB (83%) foram classificados com baixo risco cardiovascular e não diferiram de controles ($p = 0,14$). Portanto, QRISK-3 e o ERG parecem ser concordantes em relação ao risco cardiovascular no TB. Entretanto, os estudos não acompanharam os pacientes prospectivamente para avaliar desfechos cardiovasculares.

Neste estudo, foi observado que os pacientes com diagnóstico de TB apresentaram um maior escore cumulativo de gravidade de comorbidades pela CIRS ($p < 0,0001$). Mesmo quando excluído o item que avalia o adoecimento psiquiátrico da escala CIRS também foi observada uma maior gravidade no grupo dos pacientes com diagnóstico de TB ($p = 0,01$). A mediana de pontuação total na CIRS em nossa amostra de pacientes com diagnóstico de TB foi de 2 (1-5), inferior a encontrada em estudos anteriores de cerca de 4,7 pontos na escala CIRS (SORECA, 2008; GOMES, 2020). Embora, o estudo de Gomes e colaboradores tenha um desenho transversal e sem comparação com controles, foram observados escores cumulativos de 50,2% de gravidade total, mais elevados quando comparados ao demonstrado no presente estudo na avaliação do sistema endócrino/metabólico (GOMES, 2020). Pacientes com diagnóstico de TB apresentam um risco duas vezes maior de mortalidade prematura em comparação à população geral (BIAZUS, 2023), principalmente atribuída às repercussões a longo prazo da hipertensão arterial, diabetes e obesidade (BIAZUS, 2023). As comorbidades influenciam no curso do TB (SYLVIA, 2015; WANG, 2022), resultando em uma maior frequência de episódios da doença, maior gravidade dos sintomas e uma menor resposta aos tratamentos (GRANDE, 2016; TULLY, 2020).

Em relação aos níveis plasmáticos dos marcadores inflamatórios, no presente estudo pacientes com diagnóstico de TB não diferiram dos controles em relação ao TNF- α ($p = 0,08$). O TNF- α modula muitos processos no TB, incluindo plasticidade sináptica, neurotransmissão, neurogênese, sobrevivência neuronal, apoptose e o funcionamento cognitivo (ROWLAND, 2018; HUANG, 2022). Evidências sugerem alterações no perfil de citocinas pró-inflamatórias no TB, com níveis elevados de TNF- α principalmente durante as fases de mania e depressão (PANIZZUTTI, 2014; ROWLAND, 2018; SOLMI, 2021). Na eutímia, os níveis de TNF- α parecem não diferir em comparação aos controles (ROWLAND, 2018; VARES, 2020), em consonância com resultados observados nesse estudo.

No presente estudo, pacientes com diagnóstico de TB não diferiram dos controles em relação níveis periféricos da IL-6 ($p = 0,80$). A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel importante na resposta imunológica e na regulação do SNC (BAVARESCO, 2020), limitando o recrutamento de neutrófilos polimorfonucleares para o local da inflamação e alterando o tipo de infiltrados leucocitários de neutrófilos para monócitos/macrófagos, juntamente com a estimulação células T e B (VARES, 2020). Os resultados desse estudo estão em contraste com uma meta-análise avaliando 49 estudos, comparando 3.528 pacientes com diagnóstico de TB e 5.309 controles, que encontraram níveis elevados de IL-6 nos pacientes eutímicos quando comparados aos controles (SOLMI, 2021).

Os níveis plasmáticos de IL-1 β não diferiram entre o grupo de pacientes com diagnóstico de TB e controles ($p = 0,71$). Em resposta ao estresse crônico, a IL-1 β promove a expressão e atividade da Ciclooxigenase 2 (COX2), enzima que sintetiza prostaglandinas, precursoras da síntese das citocinas inflamatórias (MURATA, 2020). Episódios recorrentes de humor e alterações inflamatórias persistentes desencadeiam ativação das células microgлияis, intensificando resposta inflamatória, liberando espécies reativas de oxigênio, espécies reativas de nitrogênio, citocinas e quimiocinas (JONES, 2021). A IL-1 β promove a proliferação e produção das citocinas, além de inibir a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), potencializando inflamação no SNC (MURATA, 2020). Evidências sugerem alterações no perfil de citocinas pró-inflamatórias no TB, com níveis elevados de IL-1 β durante as fases de mania e depressão (JERUDAS, 2020; BOND, 2020; SOLMI, 2021). Os achados desse estudo corroboram com estudos anteriores avaliando níveis de IL-1 β em pacientes eutímicos em comparação a controles (JESUDAS, 2020; BOND, 2020; PU, 2020; SOLMI, 2021).

Pacientes com diagnóstico de TB não diferiram dos controles quanto aos níveis de IFN- γ ($p = 0,76$). O IFN- γ tem efeitos imunorreguladores, influenciando na atividade dos macrófagos e das células microgлияis, induzindo a produção de outras citocinas pró inflamatórias como IL-6 e IL-1 β , intensificando a resposta inflamatória no SNC (JONES, 2021). O estresse oxidativo e os sinais inflamatórios desencadeiam alterações funcionais, maior produção de metabólitos neurotóxicos de quinurenina e ácido quinolínico (QA), em oposição à síntese de serotonina, associados a maior gravidade dos sintomas depressivos (MUNEER, 2016). Estudos avaliando pacientes com diagnóstico de TB eutímicos não observaram diferença em relação ao IFN- γ em comparação a controles (MUNKHOLM, 2013; PANIZZUTTI, 2014).

Durante as reações inflamatórias, as citocinas, secretadas pela micróglia e outras fontes do SNC, podem alterar a permeabilidade da BHE e o recrutamento de monócitos periféricos para o SNC, resultando em alterações nos sistemas de monoamina, glutamato, neuropeptídeos e nos fatores de crescimento (HUANG, 2022; MIOLA, 2022). Os fatores de crescimento regulam o desenvolvimento dos tecidos e das células (GALVEZ-CONTRERAS, 2016). No SNC, os fatores de crescimento se ligam aos receptores nas células neuronais e gлияis durante a neurogênese e na plasticidade neuronal (SHIBINSKA, 2021). Pacientes com diagnóstico de TB não diferiram em relação aos controles quanto aos níveis plasmáticos do EGF ($p = 0,93$). Uma redução nos níveis de EGF em pacientes com TB eutímicos de início recente foi observada por Bond e colaboradores (2020), enquanto níveis elevados foram encontrados em dois estudos

(YAMAMORI,2016; SHIBINSKA, 2021). O EGF estimula a proliferação, o crescimento e a diferenciação celular, especialmente envolvidas no crescimento e sobrevivência de neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo (BOND,2020). Evidências sugerem que a inflamação diminui a síntese e liberação da dopamina, resultando em alterações funcionais nos circuitos de recompensa e conseqüentemente na motivação e na função motora, desencadeando os sintomas depressivos, como anedonia, fadiga e retardo psicomotor (FELGER, 2017; MA, 2023).

Em relação ao VEGF, os pacientes com diagnóstico de TB não diferiram em relação aos controles ($p = 0,37$). Os resultados estão em consonância ao observado em estudos anteriores comparando pacientes eutímicos (VAN DEN AMEELE; 2014, PU, 2020). O VEGF está envolvido na formação de novos vasos sanguíneos e na angiogênese (PALMER, 2000). O VEGF também pode atuar na plasticidade cerebral e na neurogênese, promovendo a proliferação, diferenciação e sobrevivência de células-tronco neurais (PALMER, 2000). O aumento nos níveis de VEGF durante os episódios de humor pode ser uma resposta compensatória para proteger os neurônios contra a toxicidade induzida pelo glutamato (CASTILLO,2020). A redução nos níveis de VEGF induzidos pelo estresse crônico podem causar atrofia das estruturas límbicas que controlam o humor e conseqüentemente sintomas de depressão (CLARK-RAYMOND, 2013). Níveis elevados de VEGF em pacientes em mania foram observados quando comparados a controles (LEE, 2012) e níveis séricos baixos de VEGF foram associados à gravidade do estado depressivo (KOTAN, 2012; MINELLI, 2014).

Os mecanismos por meio dos quais a inflamação periférica poderia potencialmente levar à ativação imunológica no SNC em pacientes com diagnóstico de TB ainda não está totalmente elucidada. O cérebro e o sistema imunológica se comunicam de diferentes formas, como a via neural, pela ativação de nervos aferentes primários pelos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e a via humoral, particularmente quando há elevados níveis de citocinas na periferia (DANTZER, 2008; THOMSON, 2020; MEDINA-RODRIGUEZ, 2022). PAMPs circulantes podem atravessar em áreas permeáveis da BHE, como o plexo coróide e os órgãos circunventriculares (DANTZER, 2008; THOMSON, 2020). Uma vez no LCR, os PAMPs interagem com células semelhantes a macrófagos que expressam receptores Toll-like (TLRs) (DANTZER, 2008; THOMSON, 2020; MEDINA-RODRIGUEZ, 2022). Essa interação induz a produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias (MEDINA-RODRIGUEZ, 2022). A redução da expressão da glicoproteína P associada à inflamação sistêmica é também considerada uma das vias de sinalização que podem mediar os efeitos inflamatórios periféricos no SNC, sem afetar a integridade da BHE (THOMSON, 2020; MEDINA-RODRIGUEZ, 2022). A inflamação crônica também pode promover diapedese para o SNC, proporcionando a entrada

de células inflamatórias que desencadeiam danos as células nervosas (DYATLOVA, 2022). Hiposteniza-se que os efeitos neurotóxicos da inflamação crônica impactam negativamente os circuitos neurais subjacentes à regulação emocional e à cognição, induzindo alterações a nível neurofisiológico e de neurotransmissores nas regiões do tronco cerebral, límbica e pré-frontal, contribuindo para os sintomas do TB (SACCARO, 2023). Em resposta ao processo inflamatório os níveis de indoleamina 2,3 desoxigenase (IDO), uma enzima que cataboliza o triptofano, um precursor chave da serotonina aumentam (TONG, 2023). Como resultado, há menos triptofano disponível para a síntese de serotonina, o que pode levar a alterações de humor (TONG, 2023). As estruturas frontolímbicas, envolvidas no processamento da emoção, cognição e do comportamento parecem estar alteradas no TB, com redução do volume do córtex pré-frontal, da amígdala e do hipocampo (SACCARO, 2023). Mohite e colaboradores (2023) observaram que pacientes eutímicos com TB em comparação a controles, apresentavam uma correlação negativa entre os volumes órbito-frontais médios e os níveis de IFN- γ e o volume do cíngulo posterior foi positivamente correlacionado com os níveis de IL-10 (MOHITE, 2023).

Alterações no LCR e marcadores periféricos de neuroinflamação também têm sido estudados como potenciais biomarcadores de alterações da BHE em indivíduos com diagnóstico de TB. As concentrações de proteínas no LCR podem refletir os processos SNC mais diretamente do que o soro ou o plasma devido à relativa impermeabilidade do sangue-LCR (GÖTESON, 2021). Uma revisão sistemática sintetizando os achados de 5 estudos incluindo um total de 180 pacientes com diagnóstico de TB e 173 controles, observaram níveis elevados de IL-6, IL-1 β , IL-8 no LCR (KNORR, 2018). No entanto, a coleta do LCR é difícil e esses estudos são mais raros do que os estudos séricos. Uma revisão sistemática, avaliando 51 estudos que avaliaram amostras cerebrais *post-mortem* de pacientes com diagnóstico de TB, demonstraram aumento das citocinas IL-6 e IL-1R no córtex frontal médio; IL-1 β no córtex pré-frontal dorsolateral e médio e TNF- α no córtex pré-frontal e cíngulo anterior (GIRIDHARAN, 2020). Não foram incluídas amostras periféricas, não sendo possível deprender se os níveis elevados de citocinas periféricas observados são resultado de uma alteração na permeabilidade da BHE e infiltração de células imunes periféricas no SNC ou da ativação local da micróglia. Pacientes com diagnóstico de TB apresentaram maior ligação da proteína translocadora (TSPO), um marcador de ativação microglial, no hipocampo direito em estudos de imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET), sugerindo que a ativação microglial, seja um componente importante da neuroinflamação (SETIAWAN, 2018; GIRIDHARAN, 2020). Além disso, as concentrações de citocinas no plasma periférico podem não refletir as concentrações de citocinas no SNC.

No presente estudo, indivíduos com TB classificados com comorbidades moderadas (pontuação de 3 a 4 na escala CIRS) apresentaram maiores níveis de IFN- γ quando comparados aos indivíduos sem comorbidades ($p = 0,040$). O IFN- γ é uma citocina pleiotrópica membro da classe de interferons tipo 2, produzido por células T citotóxicas natural killer (NK), CD4+ Th1 e CD8+ (SCHRODER, 2004). Desempenha um papel relevante na mediação de uma série de respostas imunes, incluindo a promoção da atividade antiviral e antimicrobiana, ativação de macrófagos, controle do equilíbrio Th1/Th2 e na regulação da apoptose e da proliferação celular (NG, 2023). É uma citocina chave implicada na imunidade inata e adaptativa, que ativa macrófagos e induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias além de estimular neurônios que expressam receptores de IFN- γ (IFNGR) (JONES, 2021). A inflamação crônica desencadeada pelo acúmulo de gordura visceral afeta sensibilidade dos tecidos alvo e a resistência à insulina (HUNG, 2022). O IFN- γ é considerado mediador chave na ativação dos macrófagos do tecido adiposo e na diferenciação no fenótipo pró-inflamatório M1 (ZHOU, 2018). O IFN- γ é produzido por células T e na periferia, tem o papel de mediar estágios da progressão da aterosclerose, desde o recrutamento de células do sistema imunológico até o local de acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade até o desenvolvimento e estabilização da placa ateroscleróticas (ELYASI, 2020). O IFN- γ poderia estar envolvido na fisiopatologia das comorbidades cardiometabólicas em pacientes com diagnóstico de TB devido ao seu papel pró aterogênico, o que parece estar associado particularmente em pacientes com impacto maior de comorbidades gerais. Os achados sugerem que desenvolvimento e a progressão das comorbidades possa estar associado a maior estimulação de via Th1.

Os resultados devem ser considerados ponderando algumas limitações, como o número amostral pequeno o que pode ter tornado limitada a capacidade de detectar eventuais associações entre as comorbidades e a inflamação no TB. Devido ao fato de se tratar de uma amostra de pacientes acompanhados em um serviço ambulatorial, a generalização dos resultados para pacientes com diagnóstico de TB em outros contextos pode ser comprometida. Pesquisas futuras devem ter como objetivo confirmar a generalização dos resultados atuais com uma população maior e mais diversificada. Em segundo lugar, a coleta de dados foi realizada de forma transversal. Pesquisas longitudinais são necessárias para investigar o impacto das comorbidade e da inflamação avaliando como os fatores de risco específicos e as alterações inflamatórias afetam o curso no TB, com dosagem de quimiocinas e adipocinas. Estudos de coorte prospectivos com medidas repetidas dos marcadores inflamatórios são necessários para determinar a temporalidade da mudança e associação da inflamação e características clínicas

com a fase de humor, excluindo fatores de confusão como duração da doença e medicamentos, e determinar o valor preditivo das comorbidades no TB.

8 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que o IFN- γ pode estar envolvido no desenvolvimento e progressão das comorbidades cardiometabólicas em pacientes com diagnóstico de TB. Recomenda-se que os fatores de risco, parâmetros metabólicos e monitoramento das comorbidades clínicas seja incorporado ao acompanhamento dos pacientes.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Almasabi, A. A., Mohamed, Z. A., Alahdal, M. A., & Albarakati, M. A. (2020). Metabolic abnormalities, cognitive functions, and bipolar disorder: A meta-analysis. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 10(12), 1105-1110

Aguglia, A., Salvi, V., Amerio, A., Gari, M., Dragogna, F., Mencacci, C., Volpe, U., Serafini, G., & Amore, M. (2022). Number of episodes and duration of illness associated with hypertension and 10-year cardiovascular risk in patients with bipolar disorder type I. *Psychiatry research*, 308, 114344.

American Psychiatric Association, A. P., & American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV* (Vol. 4). Washington, DC: American psychiatric association.

American Psychiatric Association, A. P., & American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V* (Vol. 5). Washington, DC: American psychiatric association.

Ayerbe, L., Forgnone, I., Addo, J., Sigüero, A., Gelati, S., & Ayis, S. (2018). Hypertension risk and clinical care in patients with bipolar disorder or schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 225, 665-670.

Barbosa, I. G., Machado-Vieira, R., Soares, J. C., & Teixeira, A. L. (2014). The immunology of bipolar disorder. *Neuroimmunomodulation*, 21(2-3), 117-122.

Bauer, M., Glenn, T., Alda, M., Andreassen, O. A., Angelopoulos, E., Arda, R., & Whybrow, P. C. (2015). Influence of birth cohort on age of onset cluster analysis in bipolar I disorder. *European Psychiatry*, 30(1), 99-105.

Bavaresco, D. V., da Rosa, M. I., Uggioni, M. L. R., Ferraz, S. D., Pacheco, T. R., Toé, H. C. Z. D., da Silveira, A. P., Quadros, L. F. A., de Souza, T. D., Varela, R. B., Vieira, A. A. S., Pizzol, F. D., Valvassori, S. S., & Quevedo, J. (2020). Increased inflammatory biomarkers and changes in biological rhythms in bipolar disorder: A case-control study. *Journal of affective disorders*, 271, 115–122.

Benedetti, F., Aggio, V., Pratesi, M. L., Greco, G., & Furlan, R. (2020). Neuroinflammation in bipolar depression. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 71.

Beyer, J. L. (2008). An evidence-based medicine strategy for achieving remission in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 31.

Biazus, T. B., Beraldi, G. H., Tokeshi, L., Rotenberg, L. D. S., Dragioti, E., Carvalho, A. F., & Lafer, B. (2023). All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder: a large-scale systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 1-17.

Bond, D. J., Torres, I. J., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2020). Serum epidermal growth factor, clinical illness course, and limbic brain volumes in early-stage bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 270, 30-35.

- Buoli, M., Cesana, B. M., Dell'Osso, B., Fagiolini, A., De Bartolomeis, A., Bondi, E., & Altamura, A. C. (2019). Gender-related differences in patients with bipolar disorder: a nationwide study. *CNS spectrums*, 24(6), 589-596.
- Calkin, C. V., Gardner, D. M., Ransom, T. & Alda, M. (2013). The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: More than just co-morbid disorders. *Annals of Medicine*, 45(2), 171-181,
- Calkin, C. V. (2019). Insulin resistance takes center stage: a new paradigm in the progression of bipolar disorder. *Annals of Medicine*, 51(5-6), 281-293.
- Clark-Raymond, A., & Halaris, A. (2013). VEGF and depression: a comprehensive assessment of clinical data. *Journal of psychiatric research*, 47(8), 1080–1087.
- Castillo, M. F. R., Cohen, A., Edberg, D., Hoppensteadt, D., Fareed, J., Martin, B., & Halaris, A. (2020). Vascular endothelial growth factor in bipolar depression: a potential biomarker for diagnosis and treatment outcome prediction. *Psychiatry Research*, 284, 112781.
- Cinkajzlová, A., Mráz, M., & Haluzík, M. (2022). Adipose tissue immune cells in obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Journal of Endocrinology*, 252(1), R1-R22.
- Chang, H. H., Tseng, H. H., Chang, W. H., Huang, K. C., Lu, T. H., Yang, Y. K., & Chen, P. S. (2022). Peripheral insulin sensitivity predicting cognitive function in euthymic bipolar disorder patients. *CNS spectrums*, 27(5), 598-603.
- Clemente, A. S., Diniz, B. S., Nicolato, R., Kapczinski, F. P., Soares, J. C., Firmo, J. O., & Castro-Costa, É. (2015). Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 37, 155-161.
- Coello, K., Kjørstad, H. L., Stanislaus, S., Melbye, S., Faurholt-Jepsen, M., Miskowiak, K. W., & Munkholm, K. (2019). Thirty-year cardiovascular risk score in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 53(7), 651-662.
- Colom F, Vieta E, Scott J. Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder. Cambridge University Press, 2006
- Correll, C. U., Detraux, J., De Lepeleire, J., & De Hert, M. (2015). Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World psychiatry*, 14(2), 119-136.
- Cuperfain, A. B., Kennedy, J. L., & Gonçalves, V. F. (2020). Overlapping mechanisms linking insulin resistance with cognition and neuroprogression in bipolar disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 111, 125–134.
- Czepielewski L., Filho L. D., Brietzke E., Grassi-Oliveira R. (2013). Bipolar disorder and metabolic syndrome: a systematic review. *Braz. J. Psiquiatr.* 35 88–93

D'Agostino Sr, R. B., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M., & Kannel, W. B. (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, *117*(6), 743-753.

Dell'Osso, B., Cafaro, R., & Ketter, T. A. (2021). Has Bipolar Disorder become a predominantly female gender related condition? Analysis of recently published large sample studies. *International journal of bipolar disorders*, *9*(1), 1-7.

Dalkner, N., Bengesser, S. A., Birner, A., Fellendorf, F. T., Fleischmann, E., Großschädl, K., ... & Reininghaus, E. Z. (2021). Metabolic syndrome impairs executive function in bipolar disorder. *Frontiers in Neuroscience*, *15*, 717824.

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: the role of the HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev* (2008) 9:46–56

Dolab, N., Kamkar, M. Z., Amiriani, T., Yuzugulen, J., Marjani, M., & Marjani, A. (2020). The association between leptin and adiponectin, and metabolic syndrome components and serum levels of lipid peroxidation in bipolar disorder patients treated with lithium and valproic acid. *Heliyon*, *6*(7).

Dyatlova, A. S., Novikova, N. S., Yushkov, B. G., Korneva, E. A., & Chereshev, V. A. (2022). The Blood-Brain Barrier in Neuroimmune Interactions and Pathological Processes. *Herald of the Russian Academy of Sciences*, *92*(5), 590–599.

Elyasi, A., Voloshyna, I., Ahmed, S., Kasselmann, L. J., Behbodikhah, J., De Leon, J., & Reiss, A. B. (2020). The role of interferon- γ in cardiovascular disease: an update. *Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society*, *69*(10), 975–98.

Felger J. C. (2017). The Role of Dopamine in Inflammation-Associated Depression: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Current topics in behavioral neurosciences*, *31*, 199–219.

Francula-Zaninovic, S., & Nola, I. A. (2018). Management of measurable variable cardiovascular disease risk factors. *Current cardiology reviews*, *14*(3), 153-163.

Fries, G. R., Walss-Bass, C., Bauer, M. E., & Teixeira, A. L. (2019). Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, *177*, 12–19.

Fürtjes, S., King, J. A., Goeke, C., Seidel, M., Goschke, T., Horstmann, A., & Ehrlich, S. (2020). Automatic and Controlled Processing: Implications for Eating Behavior. *Nutrients*, *12*(4), 1097.

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, *21*(17), 6275.

Galvez-Contreras, A. Y., Campos-Ordonez, T., Lopez-Virgen, V., Gomez-Plascencia, J., Ramos-Zuniga, R., & Gonzalez-Perez, O. (2016). Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. *Cytokine & growth factor reviews*, *32*, 85–96.

Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT, Martínez AS, Benabarre A, Sierra P, et al. Risco cardiovascular em pacientes com transtorno bipolar. *J Afeta Desordem*. 2009; 115 :302–8.

García-Juárez, M., & Camacho-Morales, A. (2022). Defining the role of anti-and pro-inflammatory outcomes of interleukin-6 in mental health. *Neuroscience*, 492, 32-46.

Gazalle, F. K., Andrezza, A. C., Hallal, P. C., Kauer-S'nt'Anna, M., Ceresér, K. M., Soares, J. C., & Kapczinski, F. (2006). Bipolar depression: the importance of being on remission. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 28, 93-96.

Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Covariates 1980-2019. Seattle, United States of America: *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)*, 2020.

Ghafouri-Fard, S., Oskoei, V. K., Omrani, M. D., & Taheri, M. (2019). Dysregulation of cytokine coding genes in peripheral blood of bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 256, 578-583.

Gimenez-Palomo, A., Gomes-da-Costa, S., Dodd, S., Pachiarotti, I., Verdolini, N., Vieta, E., & Berk, M. (2022). Does metabolic syndrome or its component factors alter the course of bipolar disorder? A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 132, 142-153.

Goldstein, B. I., Baune, B. T., Bond, D. J., Chen, P. H., Eyler, L., Fagiolini, A., Gomes, F., Hajek, T., Hatch, J., McElroy, S. L., McIntyre, R. S., Prieto, M., Sylvia, L. G., Tsai, S. Y., Kcomt, A., & Fiedorowicz, J. G. (2020). Call to action regarding the vascular-bipolar link: A report from the Vascular Task Force of the International Society for Bipolar Disorders. *Bipolar disorders*, 22(5), 440–460.

Goldfarb, M., De Hert, M., Detraux, J., Di Palo, K., Munir, H., Music, S., ... & Ringen, P. A. (2022). Severe mental illness and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 80(9), 918-933.

Gomes, F. A., Almeida, K. M., Magalhães, P. V., Caetano, S. C., Kauer-Sant'Anna, M., Lafer, B., & Kapczinski, F. (2013). Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder: a report from the Brazilian Research Network in Bipolar Disorder. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 35(2), 126–130.

Gomes, F. A., Magalhães, P. V., Magee, T., Brietzke, E., Kunz, M., & Kapczinski, F. (2020). Clinical correlates of high burden of general medical comorbidities in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders Reports*, 1, 100001.

Göteson A, Isgren A, Jonsson L, Sparding T, Smedler E, Pelanis A, et al. Proteômica do líquido cefalorraquidiano direcionada aos processos do sistema nervoso central no transtorno bipolar. *Mol Psiquiatria*. 2021;26:7446–53.

Grande, I., Berk, M., Birmaher, B. & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *Lancet*, 387 (10027), 1561-1572.

Giridharan, V. V., Sayana, P., Pinjari, O. F., Ahmad, N., da Rosa, M. I., Quevedo, J., & Barichello, T. (2020). Postmortem evidence of brain inflammatory markers in bipolar disorder: a systematic review. *Molecular psychiatry*, *25*(1), 94–113.

Grover, S., Chakrabarti, S., & Sahoo, S. (2020). Prevalence and clinical correlates of residual symptoms in remitted patients with bipolar disorder: An exploratory study. *Indian Journal of Psychiatry*, *62*(3), 295.

Grover, S., Nebhinani, N., Chakrabarti, S., Avasthi, A., Basu, D., Kulhara, P., & Malhotra, S. (2014). Cardiovascular risk factors among bipolar disorder patients admitted to an inpatient unit of a tertiary care hospital in India. *Asian Journal of Psychiatry*, *10*, 51-55.

Grover, S., Mehra, A., Chakravarty, R., Jagota, G., & Sahoo, S. (2020). Change in prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *Asian journal of psychiatry*, *47*, 101876.

Grundy, S. M., Hansen, B., Smith Jr, S. C., Cleeman, J. I., Kahn, R. A., & Conference Participants. (2004). Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*, *109*(4), 551-556.

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *23*(1), 56.

Hamilton, M. A. X. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British journal of social and clinical psychology*, *6*(4), 278-296.

Hamjane, N., Benyahya, F., Nourouti, N. G., Mechita, M. B., & Barakat, A. (2020). Cardiovascular diseases and metabolic abnormalities associated with obesity: What is the role of inflammatory responses? A systematic review. *Microvascular Research*, *131*, 104023.

Hedlund, J. L., & Vieweg, B. W. (1979). The Hamilton rating scale for depression: a comprehensive review. *Journal of Operational psychiatry*, *10*(2), 149-165.

Hippisley-Cox, J., Coupland, C., & Brindle, P. (2017). Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *bmj*, *357*.

Huang, L. Y., Chiu, C. J., Hsing, C. H., & Hsu, Y. H. (2022). Interferon Family Cytokines in *Obesity and Insulin Sensitivity*. *Cells*, *11*(24), 4041.

Huang, Y., Zhang, Z., Lin, S., Zhou, H., & Xu, G. (2023). Cognitive Impairment Mechanism in Patients with Bipolar Disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 361-366.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (2022, abril). Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2021: Informações sobre obesidade, sobrepeso e sedentarismo. Rio de Janeiro: IBGE.

Isometsä, E. T. (2020). Suicides in mood disorders in psychiatric settings 54ordicdic national register–based studies. *Frontiers in psychiatry*, *11*, 721.

- Jaganathan, R., Ravindran, R., & Dhanasekaran, S. (2018). Emerging role of adipocytokines in type 2 diabetes as mediators of insulin resistance and cardiovascular disease. *Canadian journal of diabetes*, 42(4), 446-456.
- Jesudas, B. R., Nandeesh, H., Menon, V., & Allimuthu, P. (2020). Relationship of elevated neural cell adhesion molecule 1 with interleukin-10 and disease severity in bipolar disorder. *Asian Journal of Psychiatry*, 47, 101849.
- Jones, G. H., Vecera, C. M., Pinjari, O. F., & Machado-Vieira, R. (2021). Inflammatory signaling mechanisms in bipolar disorder. *Journal of Biomedical Science*, 28(1), 1-22.
- Joslyn, C., Hawes, D. J., Hunt, C., & Mitchell, P. B. (2016). Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar disorders*, 18(5), 389-403.
- Juruena, M. F., Cleare, A. J., & Young, A. H. (2021). Neuroendocrine stress system in bipolar disorder. *Bipolar Disorder: From Neuroscience to Treatment*, 149-171.
- Kadriu, B., Farmer, C. A., Yuan, P., Park, L. T., Deng, Z. D., Moaddel, R., & Zarate Jr, C. A. (2021). The kynurenine pathway and bipolar disorder: intersection of the monoaminergic and glutamatergic systems and immune response. *Molecular psychiatry*, 26(8), 4085-4095.
- Kotan, Z., Sarandöl, E., Kırhan, E., Özkaya, G., & Kırılı, S. (2012). Serum brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor and leptin levels in patients with a diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic features. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 2(2), 65-74.
- Knorr, U., Simonsen, A. H., Zetterberg, H., Blennow, K., Hasselbalch, S. G., & Kessing, L. V. (2018). Biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with bipolar disorder versus healthy individuals: A systematic review. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 28(7), 783-794.
- Leopold, K., Reif, A., Haack, S., Bauer, M., Bury, D., Löffler, A., & Pfennig, A. (2016). Type 2 diabetes and pre-diabetic abnormalities in patients with bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 189, 240-245.
- Liu, Y. K., Ling, S., Lui, L. M., Ceban, F., Vinberg, M., Kessing, L. V., & McIntyre, R. S. (2022). Prevalence of type 2 diabetes mellitus, impaired fasting glucose, general obesity, and abdominal obesity in patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 300, 449-461.
- Lee, B. H., & Kim, Y. K. (2012). Increased plasma VEGF levels in major depressive or manic episodes in patients with mood disorders. *Journal of affective disorders*, 136(1-2), 181-184.
- Ma, P., & Ou, Y. (2023). Correlation between the dopaminergic system and inflammation disease: a review. *Molecular biology reports*, 50(8), 7043-7053.
- Magliano, D. J., & Boyko, E. J. (2022). IDF diabetes atlas.

- Maximus, P. S., Al Achkar, Z., Hamid, P. F., Hasnain, S. S., & Peralta, C. A. (2020). Adipocytokines: are they the theory of everything?. *Cytokine*, *133*, 155144.
- McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., & Mansur, R. B. (2020). Bipolar disorders. *The Lancet*, *396*(10265), 1841-1856.
- McCracken, E., Monaghan, M., & Sreenivasan, S. (2018). Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*, *36*(1), 14-20.
- Medina-Rodriguez, E. M., & Beurel, E. (2022). Blood brain barrier and inflammation in depression. *Neurobiology of disease*, *175*, 105926.
- Ménard, C., Pfau, M. L., Hodes, G. E., & Russo, S. J. (2017). Immune and neuroendocrine mechanisms of stress vulnerability and resilience. *Neuropsychopharmacology*, *42*(1), 62-80.
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, *68*(3), 241-251.
- Miller, M. D., Paradis, C. F., Houck, P. R., Mazumdar, S., Stack, J. A., Rifai, A. H., & Reynolds III, C. F. (1992). Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry research*, *41*(3), 237-248.
- Minelli, A., Maffioletti, E., Bortolomasi, M., Conca, A., Zanardini, R., Rillosi, L., & Bocchio-Chiavetto, L. (2014). Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *129*(6), 461-466.
- Miola, A., De Filippis, E., Veldic, M., Ho, A. M. C., Winham, S. J., Mendoza, M., & Cuellar-Barboza, A. B. (2022). The genetics of bipolar disorder with obesity and type 2 diabetes. *Journal of Affective Disorders*.
- Misiak, B., Kowalski, K., Stańczykiewicz, B., Bartoli, F., Carra, G., Samochowiec, J., & Frydecka, D. (2022). Appetite-regulating hormones in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *67*, 101013.
- Mohite, S., Salem, H., Cordeiro, T., Tannous, J., Mwangi, B., Selvaraj, S., Soares, J. C., Sanches, M., & Teixeira, A. L. (2022). Correlations between peripheral levels of inflammatory mediators and frontolimbic structures in bipolar disorder: an exploratory analysis. *CNS spectrums*, *27*(5), 639–644.
- Muneer A. (2016). Bipolar Disorder: Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers. *Psychiatry investigation*, *13*(1), 18–33.
- Munkholm, K., Braüner, J. V., Kessing, L. V., & Vinberg, M. (2013). Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, *47*(9), 1119-1133.

Murata, S., Murphy, M., Hoppensteadt, D., Fareed, J., Welborn, A., & Halaris, A. (2020). Effects of adjunctive inflammatory modulation on IL-1 β in treatment resistant bipolar depression. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 369–376.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. (2001). Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285(19), 2486-2497.

Nielsen, R. E., Banner, J., & Jensen, S. E. (2021). Cardiovascular disease in patients with severe mental illness. *Nature reviews. Cardiology*, 18(2), 136–145.

Ng, C. T., Fong, L. Y., & Abdullah, M. N. H. (2023). Interferon-gamma (IFN- γ): Reviewing its mechanisms and signaling pathways on the regulation of endothelial barrier function. *Cytokine*, 166, 156208.

Pahwa, M., Kucuker, M. U., Ho, M. C., Puspitasari, A., Moore, K. M., Betcher, H. K., & Veldic, M. (2022). Cardiometabolic and endocrine comorbidities in women with bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*.

Palmer, T. D., Willhoite, A. R., & Gage, F. H. (2000). Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *Journal of Comparative Neurology*, 425(4), 479-494.

Panizzutti, B., Gubert, C., Schuh, A. L., Ferrari, P., Bristot, G., Fries, G. R., Massuda, R., Walz, J., Rocha, N. P., Berk, M., Teixeira, A. L., & Gama, C. S. (2015). Increased serum levels of eotaxin/CCL11 in late-stage patients with bipolar disorder: An accelerated aging biomarker?. *Journal of affective disorders*, 182, 64–69.

Precoma, D. B., Oliveira, G. M. M. D., Simao, A. F., Dutra, O. P., Coelho, O. R., Izar, M. C. D. O., ... & Mourilhe-Rocha, R. (2019). Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian Society of Cardiology-2019. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 113, 787-891.

Pu, J., Liu, Y., Gui, S., Tian, L., Xu, S., Song, X., ... & Xie, P. (2020). Vascular endothelial growth factor in major depressive disorder, schizophrenia, and bipolar disorder: A network meta-analysis. *Psychiatry Research*, 292, 113319.

Quadackers, D., Liemburg, E., Bos, F., Doornbos, B., Risselada, A., PHAMOUS investigators, Berger, M., Visser, E., & Cath, D. (2023). Cardiovascular risk assessment methods yield unequal risk predictions: a large cross-sectional study in psychiatric secondary care outpatients. *BMC psychiatry*, 23(1), 536.

Ragazan, D. C., Eberhard, J., & Berge, J. (2020). Sex-specific associations between bipolar disorder pharmacological maintenance therapies and inpatient rehospitalizations: a 9-year national registry study. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 598946.

Rosenblat, J. D., & McIntyre, R. S. (2017). Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. *Brain sciences*, 7(11), 144.

- Rowland, T., Perry, B. I., Upthegrove, R., Barnes, N., Chatterjee, J., Gallacher, D., & Marwaha, S. (2018). Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *213*(3), 514–525.
- Saccaro, L. F., Gaviria, J., Ville, D. V., & Piguet, C. (2023). Dynamic functional hippocampal markers of residual depressive symptoms in euthymic bipolar disorder. *Brain and behavior*, *13*(6),
- Saccaro, L. F., Crokaert, J., Perroud, N., & Piguet, C. (2023). Structural and functional MRI correlates of inflammation in bipolar disorder: A systematic review. *Journal of affective disorders*, *325*, 83–92.
- Sakrajda, K., & Szczepankiewicz, A. (2021). Inflammation-related changes in mood disorders and the immunomodulatory role of lithium. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(4), 1532.
- Slomka JM, Piette JD, Post EP, Krein SL, Lai Z, Goodrich DE, et al. Mood disorder symptoms and elevated cardiovascular disease risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2012;138:405–8.
- SayuriYamagata, A., Brietzke, E., Rosenblat, J. D., Kakar, R., & McIntyre, R. S. (2017). Medical comorbidity in bipolar disorder: the link with metabolic-inflammatory systems. *Journal of Affective Disorders*, *211*, 99-106.
- Schmitt Junior, A. A., Primo de Carvalho Alves, L., Padilha, B. L., & da Rocha, N. S. (2023). Serum cytokine variations among inpatients with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia versus healthy controls: a prospective ‘true-to-life’ study. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *13*, 20451253221135463.
- Schneider, F., Erhart, M., Hewer, W., Loeffler, L. A., & Jacobi, F. (2019). Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill: a German registry study. *Deutsches Ärzteblatt International*, *116*(23-24), 405.
- Schroder, K., Hertzog, P. J., Ravasi, T., & Hume, D. A. (2004). Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of leukocyte biology*, *75*(2), 163–189.
- Schuster, M. P., Borkent, J., Chrispijn, M., Ioannou, M., Doornbos, B., Burger, H., & Haarman, B. C. M. (2021). Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder compared to a selected control group—a Northern Netherlands LifeLines population cohort study. *Journal of affective disorders*, *295*, 1161–1168.
- Setiawan, E., Attwells, S., Wilson, A. A., Mizrahi, R., Rusjan, P. M., Miler, L., Xu, C., Sharma, S., Kish, S., Houle, S., & Meyer, J. H. (2018). Association of translocator protein total distribution volume with duration of untreated major depressive disorder: a cross-sectional study. *The lancet. Psychiatry*, *5*(4).
- Skibinska, M., Kapelski, P., Dmistrz-Weglarz, M., Lepczynska, N., Pawlak, J., Twarowska-Hauser, J., ... & Rajewska-Rager, A. (2021). Elevated epidermal growth factor (Egf) as

candidate biomarker of mood disorders—longitudinal study in adolescent and young adult patients. *Journal of Clinical Medicine*, 10(18), 4064.

Solmi, M., Sharma, M. S., Osimo, E. F., Fornaro, M., Bortolato, B., Croatto, G., ... & Carvalho, A. F. (2021). Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-1 β across the mood spectrum in bipolar disorder: A meta-analysis of mean differences and variability. *Brain, Behavior, and Immunity*, 97, 193-203.

Soreca, I., Fagiolini, A., Frank, E., Houck, P. R., Thompson, W. K., & Kupfer, D. J. (2008). Relationship of general medical burden, duration of illness and age in patients with bipolar I disorder. *Journal of psychiatric research*, 42(11), 956-961.

Sylvia, L. G., Shelton, R. C., Kemp, D. E., Bernstein, E. E., Friedman, E. S., Brody, B. D., ... & Calabrese, J. R. (2015). Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). *Bipolar disorders*, 17(2), 212-223.

Teixeira, A. L., Salem, H., Frey, B. N., Barbosa, I. G., & Machado-Vieira, R. (2016). Update on bipolar disorder biomarker candidates. *Expert review of molecular diagnostics*, 16(11), 1209–1220.

Thomson, C. A., McColl, A., Graham, G. J., & Cavanagh, J. (2020). Sustained exposure to systemic endotoxin triggers chemokine induction in the brain followed by a rapid influx of leukocytes. *Journal of neuroinflammation*, 17(1), 94

Tong, R. L., Kahn, U. N., Grafe, L. A., Hitti, F. L., Fried, N. T., & Corbett, B. F. (2023). Stress circuitry: mechanisms behind nervous system communication that influence behavior. *Frontiers in psychiatry*, 14, 124078.

Tully, A., Smyth, S., Conway, Y., Geddes, J., Devane, D., Kelly, J. P., & Jordan, F. (2020). Interventions for the management of obesity in people with bipolar disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7(7), CD013006.

Vancampfort, D., Mitchell, A. J., De Hert, M., Sienaert, P., Probst, M., Buys, R., & Stubbs, B. (2015). Prevalence and predictors of type 2 diabetes mellitus in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 76(11), 1490–1499.

Vancampfort D., Correll C. U., Galling B., Probst M., De Hert M., Ward P. B., et al. (2016). Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 15 166–174.

Van den Ameele, S., Coppens, V., Schuermans, J., De Boer, P., Timmers, M., Fransen, E., ... & Morrens, M. (2017). Neurotrophic and inflammatory markers in bipolar disorder: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology*, 84, 143-150.

Vares, E. A., Lehmann, S., Sauer, C., Pariante, C., Wieland, F., Soltmann, B., Bauer, M., & Ritter, P. (2020). Association of pro-inflammatory cytokines with clinical features in euthymic patients with Bipolar-I-Disorder. *Journal of affective disorders*, 277, 450–455.

Vilela, J. A. A., & Loureiro, S. R. (2000). Escala de Avaliação de Mania de Young: Estudo das qualidades psicométricas da versão brasileira. *Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*.

Zhao, Z., Okusaga, O. O., Quevedo, J., Soares, J. C., & Teixeira, A. L. (2016). The potential association between obesity and bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 202, 120–123.

Zhao, N. O., Topolski, N., Tusconi, M., Salarda, E. M., Busby, C. W., Lima, C. N. N. C., Pillai, A., Quevedo, J., Barichello, T., & Fries, G. R. (2022). Blood-brain barrier dysfunction in bipolar disorder: Molecular mechanisms and clinical implications. *Brain, behavior, & immunity - health*, 21, 100441.

Zhou T, Hu Z, Yang S, Sun L, Yu Z, Wang G. (2018). Role of adaptive and innate immunity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*, 7457269.

Vares, E. A., Lehmann, S., Sauer, C., Pariante, C., Wieland, F., Soltmann, B., Bauer, M., & Ritter, P. (2020). Association of pro-inflammatory cytokines with clinical features in euthymic patients with Bipolar-I-Disorder. *Journal of affective disorders*, 277, 450–455.

Wang, Z., Cao, Y., Zhu, Y., Li, K., Jiang, X., Zhuo, C., & Li, J. (2021). Differences in Demographic and Clinical Characteristics of Patients With Depressive vs. Manic First Episode of Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 616415.

Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H., & Kannel, W. B. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 97(18), 1837-1847.

Yamamori, H., Ishima, T., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Kudo, N., Ohi, K., & Hashimoto, R. (2016). Assessment of a multi-assay biological diagnostic test for mood disorders in a Japanese population. *Neuroscience letters*, 612, 167-171.

Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 133, 429–435.

Yuan, N., Chen, Y., Xia, Y., Dai, J., & Liu, C. (2019). Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Translational psychiatry*, 9(1), 233.

APÊNDICE

Um sonho, um projeto, uma pandemia, um câncer, um epílogo

Em 2019 iniciei o Programa de Neurociências com o propósito de realizar intervenções de psicoeducação com familiares de pacientes portadores de Transtorno Bipolar para avaliar o impacto na qualidade de vida e funcionalidade dos pacientes. Entre trabalhar e estudar, publiquei um artigo de revisão sistemática sobre a temática. Desenvolvi nesse período inicial as aulas para intervenção baseada na metodologia desenvolvida pelos pesquisadores Francisco Colom e Eduardo Vieta (COLOM, 2006).

Neste percurso em que iniciaria a fase de intervenção com os participantes, furtivamente me defronto com a pandemia de Covid-19. O primeiro grupo que aconteceria em março de 2020 foi compulsoriamente adiado. Foram suspensas as atividades coletivas e pela necessidade de enfermeiros fui realocada primeiramente em ambulatório para atendimento de pacientes com Covid-19 e posteriormente na Maternidade. Mas bem, todos os mestrandos e doutorandos passaram por esse momento, insegurança, ansiedade e muita angústia com o futuro de suas pesquisas. Até aqui partilhava com meus colegas os mesmos sentimentos.

Em 2020, revelou-se um nódulo na mama direita, que após algumas semanas e exames comprovou: carcinoma ductal invasor triplo negativo. Iniciava mais uma batalha, com sessões de quimioterapia, radioterapia, cirurgia, mudanças externas com a quedas dos cabelos e internas com o amadurecimento diante de toda a situação. Foram 6 meses de licença médica. Agradeço em especial ao professor Hani Camille Yehia por sua gentileza e a minha orientadora Izabela Guimarães Barbosa e meu coorientador Breno Fiuza Cruz pelo carinho e apoio em todo esse percurso. Venci e me curei, retornando as atividades no final de 2021.

Com todos esses percalços, o tempo não foi benigno e não haveria possibilidade de desenvolver o projeto inicial. Meus orientadores sugeriram novos rumos e decidimos realizar as análises laboratoriais secundárias uma outra pesquisa robusta, para qualificar e conseguir defender dentro dos prazos. Agradeço em especial ao Pedro Alves Soares Vaz de Castro, por sua amizade e apoio nas análises.

Se você está lendo esse breve relato é porque entre os obstáculos, consegui perdurar.

Mas chega de histórias e voltemos a ciência.

ANEXO

Artigo 1: Este artigo aborda uma revisão da literatura feita com o objetivo de reunir os dados bibliográficos sobre a psicoeducação do Transtorno Bipolar.

DOI: 10.5498/wjp.v11.i12.1407

Psychoeducation in bipolar disorder: A systematic review

Juliana Lemos Rabelo, Breno Fiuza Cruz, Jéssica Diniz Rodrigues Ferreira, Bernardo de Mattos Viana, Izabela Guimarães Barbosa

ORCID number: Juliana Lemos Rabelo 0000-0002-6185-8348; Breno Fiuza Cruz 0000-0001-8162-9481; Jéssica Diniz Rodrigues Ferreira 0000-0002-9660-9341; Bernardo de Mattos Viana 0000-0001-8792-2996; Izabela Guimarães Barbosa 0000-0002-4480-0195.

Author contributions: Barbosa IG designed the research study; Rabelo JL and Barbosa IG performed the research, analyzed the data and wrote the manuscript; Cruz BF and Viana BM revised the analysis and wrote the manuscript; Ferreira JDR contributed to the discussion.

Conflict-of-interest statement: There is no conflict of interest.

PRISMA 2009 Checklist statement: The authors have read the PRISMA 2009 Checklist, and the manuscript was prepared and revised according to the PRISMA 2009 Checklist.

Country/Territory of origin: Brazil

Specialty type: Psychiatry

Provenance and peer review: Invited article; Externally peer reviewed.

Peer-review model: Single blind

Peer-review report's scientific quality classification
Grade A (Excellent): 0

Juliana Lemos Rabelo, Breno Fiuza Cruz, Izabela Guimarães Barbosa, Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation–School of Medicine, UFMG, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil

Juliana Lemos Rabelo, Breno Fiuza Cruz, Jéssica Diniz Rodrigues Ferreira, Bernardo de Mattos Viana, Izabela Guimarães Barbosa, Programa de Extensão em Psiquiatria e Psicologia de Idosos, UFMG, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil

Breno Fiuza Cruz, Bernardo de Mattos Viana, Izabela Guimarães Barbosa, Department of Mental Health, School of Medicine, UFMG, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil

Corresponding author: Izabela Guimarães Barbosa, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Mental Health, School of Medicine, UFMG, 190 Alfredo Balena Avenue, 281 Room, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil. izabelagb@gmail.com

Abstract

BACKGROUND

Bipolar disorder (BD) is a severe psychiatric disorder characterized by mood swings. Psychosocial interventions, such as psychoeducation, play an essential role in promoting social rehabilitation and improving pharmacological treatment.

AIM

To investigate the role of psychoeducation in BD.

METHODS

A systematic review of original studies regarding psychoeducation interventions in patients with BD and their relatives was developed. A systematic literature search was performed using the Medline, Scopus, and Lilacs databases. No review articles or qualitative studies were included in the analysis. There were no date restriction criteria, and studies published up to April 2021 were included.

RESULTS

A total of forty-seven studies were selected for this review. Thirty-eight studies included patients, and nine included family members. Psychoeducation of patients and family members was associated with a lower number of new mood episodes and a reduction in number and length of stay of hospitalizations. Psychoeducational interventions with patients are associated with improved adherence to drug treatment. The strategies studied in patients and family members do not interfere with the severity of symptoms of mania or depression or with the patient's quality of life or functionality. Psychoeducational interven-

Grade B (Very good): B, B
 Grade C (Good): 0
 Grade D (Fair): D
 Grade E (Poor): 0

Open-Access: This article is an open-access article that was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Received: March 3, 2021
Peer-review started: March 3, 2021
First decision: June 5, 2021
Revised: June 11, 2021
Accepted: November 13, 2021
Article in press: November 13, 2021
Published online: December 19, 2021

P-Reviewer: Gazdag G, Li XM
S-Editor: Fan JR
L-Editor: A
P-Editor: Fan JR



tions with family members do not alter patients' adherence to pharmacotherapy.

CONCLUSION

Psychoeducation as an adjunct strategy to pharmacotherapy in the treatment of BD leads to a reduction in the frequency of new mood episodes, length of hospital stay and adherence to drug therapy.

Key Words: Bipolar disorder; Mood disorders; Psychoeducation; Adherence; Mania; Depression

©The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core Tip: Bipolar disorder (BD) is a severe and chronic psychiatric disorder that requires intense treatment usually based on pharmacotherapy. Treatment applying psychotherapy adjunctive treatment is usually prescribed, although with inconsistent data. We aimed to perform a systematic review evaluating the evidence of psychoeducation in BD patients and their family members. Evidence suggests that psychoeducation of patients and family members is associated with a lower number of new mood episodes and a reduction in number and length of stay of hospitalizations. Psychoeducational interventions with patients are associated with improved adherence to drug treatment. Psychoeducation is a good interventional strategy for BD treatment.

Citation: Rabelo JL, Cruz BF, Ferreira JDR, Viana BM, Barbosa IG. Psychoeducation in bipolar disorder: A systematic review. *World J Psychiatr* 2021; 11(12): 1407-1424
URL: <https://www.wjgnet.com/2220-3206/full/v11/i12/1407.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.5498/wjpv11.i12.1407>

INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is a chronic mental health illness characterized by mood swings [1]. It is estimated that more than 1% of the world population is affected by BD[2,3]. The prevalence rates for each BD subtype, I and II, in community-based samples are 0.6% and 1.4%, respectively, and the mean age of onset of the disease is approximately 20 years[2,3]. Poor treatment adherence is associated with mood swings, social stigmatization, and lower social support in BD[4]. Psychosocial interventions might play an essential role in promoting social rehabilitation and improving pharmacotherapy adherence. Studies have demonstrated that non-pharmacological interventions, such as psychoeducation and cognitive-behavioral and interpersonal therapy, promote effects in the treatment of acute mood episodes and maintenance treatment in BD[5]. These actions favors the early recognition of warning signs of mood instability and promote the development of healthier lifestyles[4].

Psychoeducation is an intervention strategy based on providing patients and/or relatives with information about the disorder to enhance their understanding and enable early identification of warning signs and mood changes, improving treatment adherence[5-7]. Psychoeducational strategies in BD might promote the frequency of new mood episodes and medication adherence[8]. The Barcelona Psychoeducation Program was associated with an almost ninefold decrease ratios regarding new mood episodes and reduced the number of symptomatic days, as well as the hospitalization's length of stay (LOS)[9]. Family psychoeducation intervention has been correlated with mood episode reduction in patients with BD[7]. When family members acquire better knowledge about the disorder, they contribute to the early detection of the first symptoms of changes in mood[10,11].

This systematic review aims to investigate the role of psychoeducation in BD in patients and in their family members.

MATERIALS AND METHODS

Search strategies and selection criteria

The authors have read the PRISMA 2009 Checklist, and the manuscript was prepared and revised according to the PRISMA 2009 Checklist. A systematic literature search was performed through the Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed), Scopus and Lilacs databases. Studies published up to April 2021 were included. The key terms used were "bipolar disorder" and "psychoeducation". Studies in Portuguese and English were selected. Two independent reviewers (J.L.R. and I.G.B.) analyzed the titles and abstracts; afterward, texts that fulfilled the requirements were included. The inclusion criteria were as follows: (1) Original psychoeducation intervention studies; (2) Placebo-controlled studies; and (3) Interventions aimed at adult patients with BD. The exclusion criteria were as follows: (1) Review, case series, and case report; (2) Interventions aimed at groups of patients with other mental or behavioral disorders; (3) Book chapters or reviews, systematic reviews or meta-analyses; (4) Studies written in languages other than English or Portuguese; (5) Low-quality studies according to the Newcastle-Ottawa scale (NOS) scale; and (6) Interventions aimed at children or adolescent patients with BD. Only original studies with a control group or baseline data for psychoeducation interventions in patients with BD and their relatives were included.

Data extraction and quality assessment

The systematic review has been registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) with registration number CRD42020168910.

We developed a data extraction table based on a Cochrane model^[12]. One of the revisors (J.L.R.) extracted data and another (I.G.B.) verified them. To reduce selection bias, two revisors (J.L.R. and I.G.B.) assessed the methodological quality of all the studies according to the NOS criteria^[13]. The NOS is a "star system"-based scale, which scores a maximum of 4 stars corresponding to selecting studying groups, 3 stars for the ascertainment of either the exposure or outcome of interest, and 2 for the comparability of the groups; thus, the total NOS maximum score is 9. In the present study, we considered a minimum score of 5 on the NOS scale sufficient to be included^[13]. In the circumstances of any disagreement between those 2 revisors, a third revisor was consulted (B.F.C.) for consensus.

All extracted data included information about publication (including author name and year of publication), some group characteristics (sample size, gender, mean age, mood state and subtype of BD), methods (psychoeducation protocols; number of sessions; instruments that were applied, and who had performed them; kind of study, either a blinded or a randomized one) and their main outcomes.

RESULTS

Description of studies

Six hundred sixty-seven publications were identified from the literature search (PubMed: Five hundred and eighty-four; Scopus: Sixty-one and Lilacs: Twenty-four). Duplicated studies were excluded ($n = 34$). Five hundred thirty-nine were excluded after title and abstract screening. Twenty studies were included from manual extraction. Seventy-two studies were excluded: Four of these were article reviews; thirty-seven did not include psychoeducation treatment; four were about intervention strategies in patients under 18 years of age; five studies were qualitative studies; one study was about a protocol; and thirteen studies were duplicated. Eight studies were classified as low quality according to the NOS scale (i.e., scored less than or equal to five stars) and were excluded from the present manuscript. A total of forty-seven publications were selected for this review, of which thirty-eight studies included patients with BD and nine studies included relatives of patients with BD (Figure 1).

Characterization of included studies

Studies in patients with BD: Thirty-eight clinical studies were included. Thirty-eight studies^[6,8,11-46] scored five or more stars according to the NOS scale^[12] (Table 1). There were thirty-three randomized studies^[6,8,11-18,20-26,28-32,34-36,39-47] and five nonrandomized studies^[19,27,33,37,38]. Eighteen studies included euthymic or remitted patients^[6,8,11,16-21,25,26,28,33,35,37,41-43]. Two studies included patients with depressed mood^[31,32]. Sixteen publications did not evaluate the mood episodes

Table 1 Newcastle–Ottawa scale evaluation for studies that assessed psychoeducation in bipolar disorder patients

Ref.	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts	Total
Zhang <i>et al</i> [14], 2019	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Wiener <i>et al</i> [15], 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Cardoso <i>et al</i> [16], 2015	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Cardoso <i>et al</i> [17], 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Faria <i>et al</i> [18], 2014	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Kurdal <i>et al</i> [19], 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Javadpour <i>et al</i> [20], 2013	1	1	1	1	2	1	1	1	9
de Barros Pellegrinelli <i>et al</i> [21], 2013	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Candini <i>et al</i> [22], 2013	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Colem <i>et al</i> [11], 2009	1	1	1	1	2	0	1	1	8
Colem <i>et al</i> [23], 2003	1	1	1	1	2	1	1	2	10
Colem <i>et al</i> [24], 2003	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Dalum <i>et al</i> [25], 2018	1	1	1	0	1	0	1	1	6
Depp <i>et al</i> [26], 2015	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Lauder <i>et al</i> [27], 2015	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Torrent <i>et al</i> [28],	1	1	1	1	2	1	1	1	9

2013										
Smith et al[29], 2011	1	1	1	1	2	1	1	1	9	
Sylvia et al[30], 2011	0	1	1	1	2	1	1	0	6	
D'Souza et al[31], 2010	1	1	1	1	2	1	1	1	9	
Castle et al[32], 2010	1	1	1	1	2	0	1	1	8	
So et al[46], 2021	1	1	1	1	1	0	1	1	7	
Sajatovic et al[33], 2009	1	1	1	1	2	1	1	1	9	
Miklowitz et al [34], 2007	1	1	1	1	2	0	1	0	7	
Miklowitz et al [35], 2007	1	1	1	1	2	1	1	1	9	
Gonzalez Issasi et al [36], 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	8	
Parikh et al[37], 2012	1	1	1	1	2	1	1	1	9	
Zaretsky et al[38], 2008	1	1	1	1	1	1	1	1	8	
Proudfoot et al [39], 2012	1	1	1	1	1	1	1	1	8	
Aubrey et al[40], 2012	1	1	1	1	1	0	1	0	6	
Gonzalez et al[41], 2007	0	1	1	1	2	1	1	1	8	
Miklowitz et al [42], 2003	1	1	1	1	1	1	1	1	8	
Petznold et al[45], 2019	1	1	1	1	1	1	1	1	8	
Pakpour et al[43], 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	8	
Morris et al[7], 2016	1	1	1	1	1	1	1	1	8	

Rabelo JL. et al. Psychoeducation in bipolar disorder

Kessing et al[44], 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Camus et al[47], 2015	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Eker et al[48], 2012	1	1	1	0	1	0	1	1	6
Perry et al[49], 1999	1	1	1	1	2	1	1	1	9

of the patients[12-15,22-24,27,29,30,34,36,38-40,44].

The DSM-IV diagnostic criteria for BD were applied in twenty-nine studies[6,8,11,12,15,16,18-21,23-26,29-35,37,40,42,43,46,47]. The DSM-III was applied in four studies [13,27,39,44], and the ICD-10 criteria were applied in two studies[22,41]. One study did not state its diagnostic criteria for BD diagnosis[17].

A total of 2721 patients with BD and 1107 controls were included. Patients were classified as having type I or II BD in twenty-four studies[6,8,11,17-20,23-27,29-32,34,35,37,38,40,42,46,47]. Six studies evaluated BD type I patients[21,28,33,39,41,45], and only one study assessed BD type II patients[15].

Psychoeducation programs in patients with BD: Psychoeducation interventions and outcomes are summarized in Table 2. Eleven studies[11,15-24] assessed the psychoeducation manual for BD (PMBD)[6]. Patients in the PMBD group presented a lower incidence of new mood episodes, fewer hospitalizations[11,23,24], and reduced LOS[11,21,24]. Patients in the PMBD group had a reduction in the number of depressive episodes[17,18,23]. No difference was observed in the number of mood episodes in four studies[15,16,18,21]. PMBD was associated with a higher adherence to pharmacological treatment and a higher quality of life in one study[20]. PMBD did not result in better functional parameters[19,21].

Eight studies evaluated Group psychoeducation (GP)[45-51]. BD included in the GP compared to controls exhibited a longer interval between mood episodes[44], higher adherence to pharmacological treatment[45,46], and lower rates of hospital admissions [44]. GP interventions were not associated with functional, social or family improvements[46].

Intensive psychosocial intervention was not associated with functional state improvement[35], mood episode frequency[33], or new mood episodes (Hamilton depression rating scale). One study showed a reduction in the number of hospitalizations and mean hospitalization time[37].

Other psychoeducational techniques were applied in eleven studies[11,22-24,26-29,36,38,39]. Illness Management and Recovery program (IMR)[22]; Family-focused treatment (FFT)[42]; Systematic Illness Management Skills Enhancement Programme BD (SIMSEP-BD)[31] and MoodSwings-Plus (MS-PLUS)[27] were associated with increased adherence to pharmacological treatment. Nutrition/weight loss, exercise, and wellness treatment (NEW Tx)[30] and Personalized Real-Time Intervention for

Table 2 Extracted data from studies that evaluated psychoeducation in patients with bipolar disorder

Ref.	BD	Sample size, N (P × C)	Age in years (P × C)	Female frequency (%) (P × C)	Intervention	Applied scales/parameters	Results
Zhang et al[14], 2019	I e II	35 × 39	34.2 × 34.6	57.1 × 46.2	SCIT	YMRS	P = 0.21
						HDRS	P = 0.11
						FAST	P < 0.001
						TMTA	P = 0.77
						SDMT	P = 0.09
						HVLT-R	P = 0.09
						SCWT	P = 0.054
Wiener et al[15], 2017	ND	32 × 29	24 × 23.81	83.3 × 76.2	PMBD	HDRS	P = 0.028
						YMRS	P = 0.879
Cardoso et al[16], 2015	ND	32 × 29	24.09 × 24.03	65.6 × 72.4	PMBD	BRIAN	P = 0.88
						HARS	P = 0.175
						YMRS	P = 0.576
						HDRS	P = 0.074
Cardoso et al[17], 2014	ND	32 × 29	24.09 × 24.03	65.6 × 72.4	PMBD	HDRS	P = 0.001
						YMRS	P = 0.102
Faria et al[18], 2014	II	32 × 29	24.09 × 24.03	72.4 × 65.6	PMBD	BRIAN	P = 0.01
						Depressive symptoms	P = 0.001
Kurdal et al[19], 2014	ND	40 × 40	37.17 × 33.9	35 × 40	PMBD	BDFQ	P > 0.005
Javadpour et al [20], 2013	I e II	45 × 41	24.4/23.2	23 × 21	PMBD	WHOQOL-BREF	P < 0.001
						MARS	P = 0.008
						Hospitalizations	P < 0.001
de Barros Felleggrinelli et al [21], 2013	I e II	32 × 23	43.43 × 43.74	23 × 15	PMBD	HDRS	P = 0.820
						YMRS	P = 0.716
						SAS	P = 0.114
						GAF	P = 0.586
						CGI	P = 0.026
Candini et al[22], 2013	I e II	57 × 45	41.5 × 44.8	52.6 × 48.9	PMBD	Hospitalizations	P = 0.001
						Number of days of hospitalization	P = 0.001
Colom et al[11], 2009	I e II	60 × 60	34.03 × 34.26	63.3 × 63.3	PMBD	New mood episode	P = 0.002
						Hospitalizations	P = 0.023
						Number of days of hospitalization	P = 0.047
Colom et al[23], 2003	I	25 × 25	35.36 × 34.48	64 × 60	PMBD	Mood episodes in the treatment phase	P = 0.003
						Mood episodes after 2 yr	P = 0.008
						Depressive episodes	P = 0.004
						Hospitalizations	P = 0.001
Colom et al[24], 2003	I e II	60 × 60	23.25 × 22.26	63.3 × 63.3	PMBD	New mood episode	P = 0.001
						Hospitalizations	P = 0.05

Rabelo JL *et al.* Psychoeducation in bipolar disorder

						Number of days of hospitalization	<i>P</i> = 0.05
Dalum <i>et al</i> [25], 2018	ND	23 × 24	41 × 45	46 × 44	IMR	IMRS-P	<i>P</i> = 0.14
						IMRS-S	<i>P</i> = 0.76
Depp <i>et al</i> [26], 2015	1 e II	51 × 63	46.9 × 48.1	53.7 × 63.4	FRISM	YMRS	<i>P</i> = 0.004
						MADRS	<i>P</i> = 0.036
						IIS	<i>P</i> = 0.636
Lauder <i>et al</i> [27], 2015	1 e II	71 × 59	39.87 × 41.35	73 × 76	MS-PLUS	ASRMS	<i>P</i> = 0.02
						MADRS	<i>P</i> = 0.003
						MOS-SSS	<i>P</i> = 0.003
						MARS	<i>P</i> = 0.001
						GPF	<i>P</i> = 0.003
Torrent <i>et al</i> [28], 2013	1 e II	159 × 80	40.59 × 40.47	57.1 × 57.5	FR	FAST	<i>P</i> = 0.002
						HDRS	<i>P</i> > 0.05
						YMRS	<i>P</i> > 0.05
						Hospitalizations	<i>P</i> > 0.05
Smith <i>et al</i> [29], 2011	1 e II	24 × 26	42.7 × 44.7	54.2 × 69.2	BBO	FAST	<i>P</i> = 0.15
						GAF	<i>P</i> = 0.21
						SAI	<i>P</i> = 0.44
						WHOQOL-BREF	<i>P</i> = 0.25
Sylvia <i>et al</i> [30], 2011	1 e II	4 × 6	60 × 50.2	75 × 33	NEW TX	MADRS	<i>P</i> = 0.10
						LIFE-RIFT	<i>P</i> = 0.014
D'Souza <i>et al</i> [31], 2010	1	27 × 31	40.7 × 39.5	51.85 × 51.61	SIMSEP-BD	ARS	<i>P</i> = 0.001
						New mood episode	<i>P</i> = 0.015
						Time between mood episodes	<i>P</i> = 0.001
Castle <i>et al</i> [32], 2010	1 e II	42 × 42	41.6 × 42.6	79 × 26	MAPS	Mood episode	<i>P</i> = 0.003
						Depressive symptoms	<i>P</i> = 0.003
						Knowledge about illness	<i>P</i> > 0.05
						ESM-PA	<i>P</i> = 0.024
						ESM-NA	<i>P</i> = 0.001
So <i>et al</i> [46], 2021	1 e II	38 × 26	35.8 × 43.1	78.9 × 73.1	LGP	Medication adherence	<i>P</i> > 0.05
Sajatovic <i>et al</i> [33], 2009	1 e II	80 × 80	41.13 × 40	73.75 × 87.5	LGP	DAI	<i>P</i> = 0.366
						SRTAB	<i>P</i> = 0.577
						GAS	<i>P</i> = 0.382
Miklowitz <i>et al</i> [34], 2007	1 e II	163 × 130	40.1 × 40	ND	IPI	Remission of symptoms 1 yr	<i>P</i> = 0.001
Miklowitz <i>et al</i> [35], 2007	1 e II	84 × 68	ND	59 × 59	IPI	LIFE-RIFT	<i>P</i> = 0.006
González Isasi <i>et al</i> [36], 2014	1	20 × 20	43.35 × 39.25	45 × 50	CBT	STAI-S	<i>P</i> = 0.062
						YMRS	<i>P</i> = 0.009
						BDI	<i>P</i> = 0.131
						IS	<i>P</i> = 0.001
Parikh <i>et al</i> [37], 2012	1 e II	109 × 95	40.9 × 40.9	53.2 × 63.2	CBT	LIFE	<i>P</i> > 0.05
						CARS-M	<i>P</i> = 0.089

Zaretsky et al[38], 2008	1 e II	40 × 39	ND	ND	CBT	HDRS	P = 0.089
						CARS-M	P = 0.001
						HDRS	P = 0.001
Proudfoot et al [39], 2012	ND	139 × 134	35.3 × 40.9	66.9 × 69.4	BEP	GADS	P > 0.05
						WSAS	P > 0.05
						SWLS	P > 0.05
						BRIEF IPQ	P = 0.001
Aubrey et al[40], 2012	1 e II	50 × 35	46 × 52	66 × 62.9	LGP	Hospitalizations	P = 0.001
						Number of hospitalizations	P = 0.009
Gonzalez et al[41], 2007	1 e II	11 × 11	40.5 × 41.0	45.45 × 45.45	IOM	GAF	P = 0.65
						CGI-BD	P = 0.06
						Depressive symptoms	P = 0.005
Miklowitz et al [42], 2003	1	31 × 70	35.6 × 36.6	58 × 66	FFT	SADS-C	P = 0.001
						New mood episode	P = 0.001
						MTS	P = 0.001
Pakpour et al[43], 2017	1 e II	134 × 136	41.8 × 41.2	55.2 × 50.7	GP	MARS	P = 0.001
						YMRS	P = 0.001
						CGI	P = 0.001
						QoL-BD	P = 0.001
Petzold et al[45], 2019	1 e II	39 × 34	44.32 × 42.69	43.6 × 47.1	GP	New mood episode	P = 0.175
						YMRS	P = 0.241
						HDRS	P = 0.58
						SF-36	P = 0.359
Morris et al[7], 2016	1 e II	153 × 151	44.2 × 46.5	60 × 56	GP	Time between mood episodes	P = 0.012
						SOFAS	P > 0.05
						SAS	P > 0.05
Kessing et al[44], 2014	1	72 × 86	64.1 × 63	61.1 × 48.8	GP	Time between mood episodes	P = 0.014
						Hospitalizations	P = 0.064
Gumus et al[47], 2015	1 e II	41 × 41	38.7 × 40.05	40.5 × 56.1	GP	Number of mood episodes	P = 0.208
Eker et al[48], 2012	ND	35 × 36	34.57 × 36.54	54.3 × 52.8	GP	ANT	P < 0.005
						MARS	P < 0.005
Perry et al[49], 1999	1	34 × 35	44.1 × 45	68 × 69	GP	Time between manic episodes	P = 0.008
						Time between depressive episodes	P = 0.19

ANT: Attitudes towards neuroleptic treatment; ASRMS: Altman self-rating mania scale; ARS: Medication adherence scale; B: Baseline; BBO: Beating bipolar online; BD: Bipolar disorder; BDC: Bipolar disorder group; BDI: Beck depression inventory; BDFQ: Bipolar Disorder Functioning Questionnaire; BEP: Bipolar Education Program; BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor; BRIAN: Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry; BRIEF IPQ: The Brief Illness Perception Questionnaire; C: Controls; CARS-M: Clinician-Administered Rating Scale for Mania; CBT: Cognitive-behavioral therapy; CC: Collaborative care; CGI-BD: Clinical Global Impression Scale for Bipolar Disorder; DAI: Drug Attitude Inventory; EDM: Education about Disorders and Medications; ESM-PA: With in person positive affect as measured by using Experience Sampling Method; ESM-NA: Within-person negative affect as measured by using Experience Sampling Method; FAST: Functional Assessment Test; FFT: Family-focused treatment; FR: Functional remediation; GADS: The Goldberg Anxiety and Depression Scale; GAF: Global Assessment of Functioning; GAS: Global Assessment Scale; HVLRT: Hopkins Verbal Learning Tests-Revised; GDNF: Glial cell line-derived neurotrophic factor; GPF: Global Measure of Psychosocial Functioning; GP: Group Psychoeducation; HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; IOM: Integrative Outpatient Model; IMR: Illness Management and

Recovery program; IMRS-P: Illness Management and Recovery Scale-participants' version; IMRS-S: Illness Management and Recovery Scale-staffs; IPE: Intensive Psychosocial Intervention; IS: Maladjustment scale; IRSRT: Interpersonal and social rhythm therapy; LGP: Life Goals Program; LIFE: Longitudinal Interval Follow-up Evaluation; LIFE-RIFT: The Range of Impaired Functioning Tool; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MOSSF-36: Medical Outcomes Survey Short-form General Health Survey; MTS: Maintenance Treatment Scale; MARS: Medication Adherence Rating Scale; MAPS: Monitoring mood and activities (M), assessing prodromes (A), preventing relapse (P) and setting Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Time-framed (SMART) goals (S); MARS: Medication adherence rating scale; MS-PLUS: MoodSwings-Plus; MOS-SSS: Medical Outcomes Study Social Support Survey; ND: Not described; NEW TX-Program: Nutrition/weight loss, Exercise, and Wellness Treatment; NGF: Nerve growth factor; P: Patients; PMBD: Psychoeducation Manual For Bipolar Disorder; PRISM: Personalized Real-Time Intervention for Stabilizing Mood, QoL:BD: Quality of Life in Bipolar Disorder scale; SAI: Schedule for Assessment of Insight; SADS-C: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Change Version; SAS: Social Adjustment Scale; SCIT: Social cognition and Interaction Training; SCWT: Stroop Color-Word Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SIMSEP-BD: Systematic Illness Management Skills Enhancement Program Bipolar Disorder; SF-36: 36-Item Short Form Survey; SOFAS: Social and Occupational Functioning Assessment Scale; SRTAB: Self-reported treatment adherence behaviours; STAI-S: State Trait Anxiety Inventory; SWLS: The Satisfaction with Life Scale; TMTA: Trail Making Test-A; WHOQOL-BREF: World Health Organization Quality of Life, Brief version; WSAS: The Work and Social Adjustment Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale.

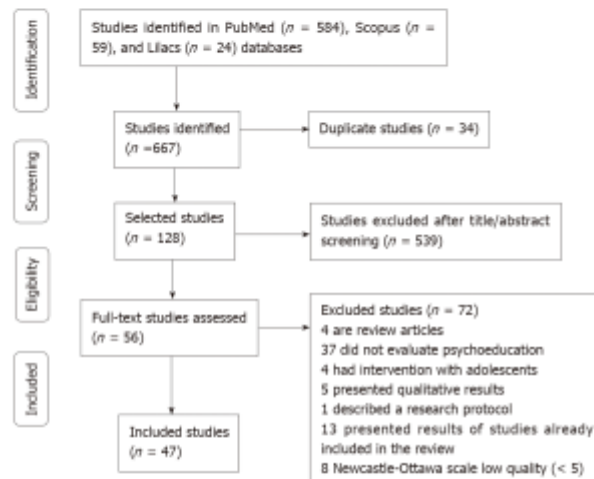


Figure 1 PRISMA flow diagram for studies evaluating psychoeducation in bipolar disorder.

Stabilizing Mood (PRISM)[25] were associated with a reduction in severity of mania symptoms. Depressive symptoms were less severe in patients submitted to MAPS-monitoring mood and activities (M), assessing prodromes (A), preventing relapse (P) and setting Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Time-framed (SMART) goals (S)[32], integrative outpatient model (IOM)[38], and PRISM[25] interventions, when compared to control intervention. The online bipolar education program (BEP) was associated with a reduction in anxiety symptoms[39]. There was a reduction in the frequency of mood episodes in patients submitted to IMR[26] and MAPS[33]. Functional remediation (FR) was associated with improvement in functional status [28]. Social cognition and interaction training (SCIT)[14], FR[28], FFT[41], SIMSEP-BD [31], MAPS[32] and MS-PLUS[27] were not associated with changes in the severity of mood symptoms. FR did not influence the number of hospital admissions[28]. BEP [39], Beating bipolar online[29], and IOM[41] did not influence functional status. BEP was not associated with improvement in the quality of life or increased insight[29].

Studies with relatives of patients with BD: Nine clinical studies were included. Nine studies scored five or more stars[50-58] according to the NOS scale[13] (Table 3). There were seven randomized[50-52,54,58] and two nonrandomized studies[53,57]. Two studies evaluated euthymic patients[51,53]. Information regarding mood episodes was not available in seven studies[50-52,55-58].

Four studies diagnosed patients according to the DSM-III criteria[49,51-53], and four studies applied the DSM-IV[46-48,50]. One study did not state the BD diagnostic criteria[50]. Two studies assessed BD type I and BD type II patients[48,50]; three studies included exclusively BD type I patients[46,49,52]. Four studies did not specify

Table 3 Newcastle–Ottawa scale evaluation for studies that evaluated psychoeducation in relatives of patients with bipolar disorder

Ref.	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts	Total
Hubbard <i>et al</i> [50], 2016	1	1	1	1	1	1	0	1	7
Fucillo <i>et al</i> [51], 2015	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Madigan <i>et al</i> [52], 2012	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Reinares <i>et al</i> [53], 2008	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Solomon <i>et al</i> [54], 2008	1	1	1	1	1	0	1	0	6
Reinares <i>et al</i> [55], 2004	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Van Gest <i>et al</i> [56], 1991	1	1	1	1	1	0	1	0	6
Miklowitz <i>et al</i> [57], 2000	1	1	1	1	1	0	1	1	7
Simoneau <i>et al</i> [58], 1999	1	1	1	1	1	0	1	0	6

the BD type[45,47,51,53].

One hundred thirteen relatives were included in psychoeducation programs: one hundred and six were couples; twelve were sons/daughters; and ten were brothers/sisters. Fifty-four parents were included in the control groups, eighty-nine were couples, two were sons/daughters, six were brothers/sisters, and two were friends.

Psychoeducation programs aimed at family members of patients with BD: Psychoeducation interventions and outcomes are summarized in Table 4. Two studies[52,53] compared the program of pharmacotherapy and FFT and Crisis management with naturalistic follow-up (CMNF). There was no difference in the severity of mood symptoms after a one-year follow-up[52]. There was a reduction in the frequency of mood episodes in the FFT compared to the CMNF[52].

Three studies assessed the psychoeducational family intervention (PFI) strategy compared to a nonintervention control group[51,53,54]. There were no improvements in the frequency of mood episodes[50], adherence to treatment[53], or caregiver burden[55]. The group submitted to PFI showed a significant improvement in relation

psychoeducational treatment; GAF: Global Assessment of Functioning; GHQ12: General Health Questionnaire 12; GCPBD: Guide for Caregivers of People with Bipolar Disorder; HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression-17-item; IEQ: Involvement evaluation questionnaire; IFT: Individual family therapy; IPP: Inventory of psychosocial problems; IPSQ: Interactional Problem Solving Questionnaire; KBDS: Knowledge of Bipolar Disorder Scale; KPI: Interactional coding system-assessed verbal and nonverbal communication behaviors of patients and their family; MFGP: Multifamily Group Psychoeducation; N: Total number; ND: Not described; P: Psychoeducation; PFI: Psychoeducational family intervention; SADS-C: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Change Version; SCL-90: Symptom Checklist; SFGP: Solution Focused Group Psychotherapy; GT: Group therapy; WHOQOL-Brief: World Health Organization Quality of Life, Brief version; WI: Without intervention; WL: Waiting list; YMRS: Young Mania Rating Scale.

to the perception of professional support received and help in times of emergency[51].

Two studies compared multifamily group psychoeducation, individual family therapy (IFT), and solution focused group psychotherapy (SFGP)[52,54]. There were no differences between these strategies regarding reduction in frequency of mood episodes[53,56], quality of life[52], or changes in functional status[53,54]. One study found that parents submitted to IFT reduced the incidence of hospital admissions[54].

The Guide for Caregivers of People with BD[50] was not associated with changes in relatives' symptoms of anxiety, depression or mania; stress discharge; knowledge of the disease; or changes in the caregiver burden[50].

DISCUSSION

Psychoeducation applied to BD patients and their relatives is associated with a reduction in the frequency of new mood episodes and a reduction in the number of hospital admissions and LOS. Psychoeducational interventions applied to patients contribute to improvement in pharmacological treatment adherence. Psychoeducation does not seem to influence the severity of depressive or manic symptoms or functionality. PMBD was associated with a higher adherence to pharmacological treatment and a higher quality of life in one study[23]. Psychoeducation strategies applied to relatives had no effect on adherence to pharmacological treatment.

Psychoeducational strategies in patients with BD are associated with a lower frequency of mood swings. These results are in line with a previous meta-analysis that evaluated 650 patients; 45% did not present a new mood episode compared to 30% of controls[54]. A possible explanation for this association is that the occurrence of subsyndromal symptoms is one of the main risk factors for new episodes[57,58]. Psychoeducational strategies in patients promote increased understanding about their own disease[59], improve the abilities of recognizing mood subsyndromal symptoms, enable early interventions, and might contribute to refraining new mood episodes[60]. Psychoeducational strategies also provide information about healthier lifestyles, sleep routines, exercise and stress management tips. All these steps are important to the maintenance of the euthymic state in BD[59].

Psychoeducation interventions were effective in reducing the frequency of hospitalizations and LOS and enhanced adherence to pharmacological treatment. Knowledge regarding their own illness might enrich comprehension of the importance of medication use and its effects on mood[61]. Moreover, a higher adherence to treatment is associated with monotherapy and reduced drug side effects[4,62]. Psychoeducational approaches to family members had no influence on treatment adherence.

When applied to patients and family members, psychoeducational approaches did not have an effect on mood severity symptoms, functionality or the quality of life of BD patients. Mood changes might lead to social, interpersonal and occupational impairments and contribute negatively to quality of life[63,64]. Depressive episodes are the most common and the most persistent affective states in BD and are the main cause of functional disability[4]. Residual and persistent depressive symptoms, cognitive decline, sleep deprivation, past history of psychotic symptoms[65,66], current presence of psychiatric comorbidities, use of psychoactive substances[65-68], long course of the disease, number of mood episodes[69-71], and hospitalizations[72] are associated with a reduction in functionality[73].

Family member psychoeducation is related to a lower frequency of mood swings and to a reduction in LOS. As family members acquire knowledge of the disease, they become more able to help patients identify early mood changes, apply assertive strategies to deal with daily situations and crisis management[48,74]. Through the provision of care, acceptance of the disease and dialogue, family members present themselves to the patient as a source of aid and support for decisions about their treatment[75-77].

In regard to the limitations of the present study, we might consider meta-analysis to be unable to be performed, owing to the methodological differences between heterogeneous studies (sample size, duration of follow-up, main results, type of comparison group), the population characteristics (severity, comorbidity, clinical status of patients in recruiting phase) and the intervention itself (target population, format, content, duration). All of these factors hamper the generalization of the results. In addition, the findings of the present study reveal that the characteristics of the sampling must be carefully considered. Patients with severe chronic disease may have poorer treatment responses. Future research to clarify the effectiveness of psychoeducation and to identify the determinants of response to treatment might be required for this population.

CONCLUSION

The data from this systematic review show the positive effects of the psychoeducational intervention on both patients and family members. Despite the lack of effectiveness in some parameters, psychoeducation has been associated with other treatments as an additional intervention. It is recommended that additional studies should approach strategies that aim to maximize the benefits of those therapies, adding interventions focused on family and interpersonal relationships.

ARTICLE HIGHLIGHTS

Research background

The bipolar disorder (BD) treatment is challenging, and there is some evidence that non-pharmacological interventions promote effects in the treatment of acute mood episodes and maintenance treatment. Psychoeducation is an intervention strategy based on providing patients and/or relatives with information about the disorder to enhance their understanding and enable early identification of warning signs and mood changes, improving treatment adherence, and have showed some results in order to help the BD treatments.

Research motivation

Even using adequate drug strategies, BD is characterized by high rates of occurrence of mood episodes, number of hospital admissions, and a progressive impairment. We aimed to summarize the best evidence of psychoeducation in the treatment of BD, considering patients and their family members.

Research objectives

This systematic review aims to investigate the role of psychoeducation in BD in patients and in their family members.

Research methods

A systematic search of original studies on psychoeducation with patients with Bipolar Affective Disorder and their families was carried out using Medline, Scopus and Lilacs databases. A data extraction table was created based on the Cochrane model and the methodological quality of the studies was assessed according to the criteria of the Newcastle-Ottawa scale.

Research results

Psychoeducation applied to BD patients and their relatives is associated with a reduction in the frequency of new mood episodes and a reduction in the number of hospital admissions and length of stay. Psychoeducational interventions applied to patients contribute to improvement in pharmacological treatment adherence, although the same effect it is not observed when applied to relatives. Psychoeducation does not seem to influence the severity of depressive or manic symptoms or functionality.

Research conclusions

Psychoeducation as an adjunct strategy to pharmacotherapy has been shown to be effective in the treatment of Bipolar Affective Disorder.

Research perspectives

To systematize the effectiveness of psychoeducation intervention on BD patients and family members.

REFERENCES

- 1 American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013
- 2 Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 171-178 [PMID: 26851330 DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00505-2]
- 3 Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, Gao K, Miskowiak KW, Grande L. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18008 [PMID: 29516993 DOI: 10.1038/nrdp.2018.8]
- 4 Bosaipe NB, Borges VF, Juruena MF. Bipolar disorder: a review of conceptual and clinical aspects. *Medicina. Ribeirão Preto Online* 2017; 50: 72-74 [DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v50isup11.p72-84]
- 5 Demissie M, Hanlon C, Birhane R, Ng L, Medhin G, Fekadu A. Psychological interventions for bipolar disorder in low- and middle-income countries: systematic review. *BJPsych Open* 2018; 4: 375-384 [PMID: 30202599 DOI: 10.1192/bjo.2018.46]
- 6 Colom F, Vieta E, Scott J. Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder. Cambridge University Press, 2006
- 7 Morriss R, Lobban F, Riste L, Davies L, Holland F, Long R, Lykomiou G, Peters S, Roberts C, Robinson H, Jones S; NIHR PARADES Psychoeducation Study Group. Clinical effectiveness and acceptability of structured group psychoeducation versus optimised unstructured peer support for patients with remitted bipolar disorder (PARADES): a pragmatic, multicentre, observer-blind, randomised controlled superiority trial. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 1029-1038 [PMID: 27688021 DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30302-9]
- 8 Novick DM, Swartz HA. Evidence-Based Psychotherapies for Bipolar Disorder. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2019; 17: 238-248 [PMID: 32047369 DOI: 10.1176/appi.focus.20190004]
- 9 Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA, Scott J, McLaren R, Geddes JR, Cipriani A. Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 141-150 [PMID: 33052390 DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2993]
- 10 Chatterton ML, Stockings E, Berk M, Barendregt JJ, Carter R, Mihalopoulos C. Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: network meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017; 210: 333-341 [PMID: 28209591 DOI: 10.1192/bjp.bp.116.195321]
- 11 Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Martínez-Arán A. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 260-265 [PMID: 19252157 DOI: 10.1192/bjp.bp.107.040485]
- 12 Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, Welch V. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019
- 13 Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis, 2019. [cited 10 January 2021]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- 14 Zhang Y, Ma X, Liang S, Yu W, He Q, Zhang J, Bian Y. Social cognition and interaction training (SCIT) for partially remitted patients with bipolar disorder in China. *Psychiatry Res* 2019; 274: 377-382 [PMID: 30852431 DOI: 10.1016/j.psychres.2019.03.002]
- 15 Wiener CD, Molina ML, Moreira FP, Dos Passos MB, Jansen K, da Silva RA, de Mattos Souza LD, Osés JP. Brief psychoeducation for bipolar disorder: Evaluation of trophic factors serum levels in young adults. *Psychiatry Res* 2017; 257: 367-371 [PMID: 28803094 DOI: 10.1016/j.psychres.2017.07.062]
- 16 Cardoso Tde A, Campos Mondin T, Reyes AN, Zeni CP, Souza LD, da Silva RA, Jansen K. Biological Rhythm and Bipolar Disorder: Twelve-Month Follow-Up of a Randomized Clinical Trial. *J Nerv Ment Dis* 2015; 203: 792-797 [PMID: 26348588 DOI: 10.1097/NMD.0000000000000369]
- 17 Cardoso Tde A, Farias Cde A, Mondin TC, da Silva Gdel G, Souza LD, da Silva RA, Pinheiro KT, do Amaral RG, Jansen K. Brief psychoeducation for bipolar disorder: impact on quality of life in young adults in a 6-month follow-up of a randomized controlled trial. *Psychiatry Res* 2014; 220: 896-902 [PMID: 25300245 DOI: 10.1016/j.psychres.2014.09.013]
- 18 Faria AD, de Mattos Souza LD, de Azevedo Cardoso T, Pinheiro KA, Pinheiro RT, da Silva RA, Jansen K. The influence of psychoeducation on regulating biological rhythm in a sample of patients with bipolar II disorder: a randomized clinical trial. *Psychol Res Behav Manag* 2014; 7: 167-174 [PMID: 25061340 DOI: 10.2147/PRBM.S52352]
- 19 Kurdal E, Tanrıverdi D, Savas HA. The effect of psychoeducation on the functioning level of patients with bipolar disorder. *West J Nurs Res* 2014; 36: 312-328 [PMID: 24025221 DOI: 10.1177/0193945913504038]
- 20 Javadpour A, Hedayati A, Dehbozorgi GR, Azizi A. The impact of a simple individual psychoeducation program on quality of life, rate of relapse and medication adherence in bipolar disorder patients. *Astian J Psychiatr* 2013; 6: 208-213 [PMID: 23642977 DOI: 10.1016/j.ajp.2012.12.005]

- 21 de Barros Pellegrinelli K, de O Costa LF, Silval KI, Dias VV, Roso MC, Bandeira M, Colom F, Moreno RA. Efficacy of psychoeducation on symptomatic and functional recovery in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127: 153-158 [PMID: 22943487 DOI: 10.1111/acps.12007]
- 22 Candini V, Buizza C, Ferrari C, Caldera MT, Ermentini R, Ghilardi A, Nobili G, Pioli R, Sabauo M, Sacchetti E, Savioni FM, Seggioli G, Zanini A, de Girolamo G. Is structured group psychoeducation for bipolar patients effective in ordinary mental health services? *J Affect Disord* 2013; 151: 149-155 [PMID: 23816448 DOI: 10.1016/j.jad.2013.05.069]
- 23 Colom F, Vieta E, Reinares M, Martínez-Arán A, Torrent C, Goikolea JM, Gastó C. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1101-1105 [PMID: 14628987 DOI: 10.4088/jcp.v64n0917]
- 24 Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 402-407 [PMID: 12695318 DOI: 10.1001/archpsyc.60.4.402]
- 25 Dahum HS, Waldemar AK, Korsbek L, Hjørthøj C, Mikkelsen JH, Thomsen K, Kistrup K, Olander M, Lindschou J, Nordentoft M, Eplöv LF. Participants' and staffs' evaluation of the Illness Management and Recovery program: a randomized clinical trial. *J Ment Health* 2018; 27: 30-37 [PMID: 27841057 DOI: 10.1080/09638237.2016.1244716]
- 26 Depp CA, Ceglowski J, Wang VC, Vaghouti F, Mausbach BT, Thompson WK, Granholm EL. Augmenting psychoeducation with a mobile intervention for bipolar disorder: a randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2015; 174: 23-30 [PMID: 25479050 DOI: 10.1016/j.jad.2014.10.053]
- 27 Lauder S, Chester A, Castle D, Dodd S, Gliddon E, Berk L, Chamberlain J, Klein B, Gilbert M, Austin DW, Berk M. A randomized head to head trial of MoodSwings.net.au: an Internet based self-help program for bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015; 171: 13-21 [PMID: 25282145 DOI: 10.1016/j.jad.2014.08.008]
- 28 Torrent C, Bonnin Cdel M, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, Crespo JM, Ibañez Á, García-Portilla MP, Tabarés-Seisdedos R, Arango C, Colom F, Solé B, Pacchiarotti I, Rosa AR, Ayuso-Mateos JL, Anaya C, Fernández P, Landin-Romero R, Alonso-Lana S, Ortiz-Gil J, Segura B, Barbeito S, Vega P, Fernández M, Ugarte A, Subirà M, Cerrillo E, Custal N, Menchón JM, Saiz-Ruiz J, Rodao JM, Isella S, Alegria A, Al-Halabi S, Bobes J, Galván G, Saiz PA, Balanzá-Martínez V, Selva G, Fuentes-Durá I, Correa P, Mayoral M, Chiclana G, Merchán-Naranjo J, Rapado-Castro M, Salamero M, Vieta E. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 852-859 [PMID: 23511717 DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12070971]
- 29 Smith DJ, Griffiths E, Poole R, di Florio A, Barnes E, Kelly MJ, Craddock N, Hood K, Simpson S. Beating Bipolar: exploratory trial of a novel Internet-based psychoeducational treatment for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011; 13: 571-577 [PMID: 22017225 DOI: 10.1111/j.1399-5618.2011.00949.x]
- 30 Sylvia LG, Nierenberg AA, Stange JP, Peckham AD, Deckersbach T. Development of an integrated psychosocial treatment to address the medical burden associated with bipolar disorder. *J Psychiatr Pract* 2011; 17: 224-232 [PMID: 21587004 DOI: 10.1097/01.pra.0000398419.82362.32]
- 31 D'Souza R, Piskulic D, Sundram S. A brief dyadic group based psychoeducation program improves relapse rates in recently remitted bipolar disorder: a pilot randomised controlled trial. *J Affect Disord* 2010; 120: 272-276 [PMID: 19428117 DOI: 10.1016/j.jad.2009.03.018]
- 32 Castle D, White C, Chamberlain J, Berk M, Berk L, Lauder S, Murray G, Schweitzer I, Piterman L, Gilbert M. Group-based psychosocial intervention for bipolar disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 383-388 [PMID: 20435965 DOI: 10.1192/bjp.bp.108.058263]
- 33 Sajatovic M, Davies MA, Ganocy SJ, Bauer MS, Cassidy KA, Hays RW, Safavi R, Blow FC, Calabrese JR. A comparison of the life goals program and treatment as usual for individuals with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2009; 60: 1182-1189 [PMID: 19723732 DOI: 10.1176/ps.2009.60.9.1182]
- 34 Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Kogan JN, Sachs GS, Thase ME, Calabrese JR, Marangell LB, Ostacher MJ, Patel J, Thomas MR, Araga M, Gonzalez JM, Wisniewski SR. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1340-1347 [PMID: 17728418 DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07020311]
- 35 Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Gyulai L, Araga M, Gonzalez JM, Shirley ER, Thase ME, Sachs GS. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 419-426 [PMID: 17404119 DOI: 10.1001/archpsyc.64.4.419]
- 36 González Isasi A, Echeburúa E, Limifana JM, González-Pinto A. Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy for patients with refractory bipolar disorder: a 5-year controlled clinical trial. *Eur Psychiatry* 2014; 29: 134-141 [PMID: 23276524 DOI: 10.1016/j.eurpsy.2012.11.002]
- 37 Parikh SV, Zaretsky A, Beaulieu S, Yatham LN, Young LT, Patelis-Siotis I, Macqueen GM, Levitt A, Arenovich T, Cervantes P, Velyvis V, Kennedy SH, Streiner DL. A randomized controlled trial of psychoeducation or cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) study [CME]. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 803-810 [PMID: 22795205 DOI: 10.4088/JCP.11m07343]

- 38 Zaretsky A, Lancee W, Miller C, Harris A, Parikh SV. Is cognitive-behavioural therapy more effective than psychoeducation in bipolar disorder? *Can J Psychiatry* 2008; 53: 441-448 [PMID: 18674402 DOI: 10.1177/070674370805300709]
- 39 Proudfoot J, Parker G, Manicavasagar V, Hadzi-Pavlovic D, Whittton A, Nicholas J, Smith M, Burckhardt R. Effects of adjunctive peer support on perceptions of illness control and understanding in an online psychoeducation program for bipolar disorder: a randomised controlled trial. *J Affect Disord* 2012; 142: 98-105 [PMID: 22858215 DOI: 10.1016/j.jad.2012.04.007]
- 40 Aubry JM, Charmillot A, Aillon N, Bourgeois P, Mertel S, Nerlin F, Romaillet G, Stauffer MJ, Gex-Fabry M, de Andrés RD. Long-term impact of the life goals group therapy program for bipolar patients. *J Affect Disord* 2012; 136: 889-894 [PMID: 21975136 DOI: 10.1016/j.jad.2011.09.013]
- 41 Gonzalez JM, Priboda TJ. A case study of psychodynamic group psychotherapy for bipolar disorder. *Am J Psychother* 2007; 61: 405-422 [PMID: 18251385 DOI: 10.1176/appi.psychotherapy.2007.61.4.405]
- 42 Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 904-912 [PMID: 12963672 DOI: 10.1001/archpsyc.60.9.904]
- 43 Pakpour AH, Modabbernia A, Lin CY, Saffari M, Ahmadzad Asl M, Webb TL. Promoting medication adherence among patients with bipolar disorder: a multicenter randomized controlled trial of a multifaceted intervention. *Psychol Med* 2017; 47: 2528-2539 [PMID: 28446253 DOI: 10.1017/S003329171700109X]
- 44 Kessing LV, Hansen HV, Christensen EM, Dam H, Gluud C, Wetterslev J; Early Intervention Affective Disorders (EIA) Trial Group. Do young adults with bipolar disorder benefit from early intervention? *J Affect Disord* 2014; 152-154: 403-408 [PMID: 24268595 DOI: 10.1016/j.jad.2013.10.001]
- 45 Petzold J, Mayer-Pelinski R, Pilhatsch M, Luthe S, Barth T, Bauer M, Severus E. Short group psychoeducation followed by daily electronic self-monitoring in the long-term treatment of bipolar disorders: a multicenter, rater-blind, randomized controlled trial. *Int J Bipolar Disord* 2019; 7: 23 [PMID: 31680193 DOI: 10.1186/s40345-019-0158-8]
- 46 So SH, Mak AD, Chan PS, Lo CC, Na S, Leung MH, Ng IH, Chau AKC, Lee S. Efficacy of Phase 1 of Life Goals Programme on symptom reduction and mood stability for bipolar disorder. *J Affect Disord* 2021; 281: 949-957 [PMID: 33229019 DOI: 10.1016/j.jad.2020.11.019]
- 47 Gumus F, Buzlu S, Cakir S. Effectiveness of individual psychoeducation on recurrence in bipolar disorder: a controlled study. *Arch Psychiatr Nurs* 2015; 29: 174-179 [PMID: 26001717 DOI: 10.1016/j.apnu.2015.01.005]
- 48 Eker F, Harkin S. Effectiveness of six-week psychoeducation program on adherence of patients with bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 2012; 138: 409-416 [PMID: 22316565 DOI: 10.1016/j.jad.2012.01.004]
- 49 Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 1999; 318: 149-153 [PMID: 9888904 DOI: 10.1136/bmj.318.7177.149]
- 50 Hubbard AA, McEvoy PM, Smith L, Kane RT. Brief group psychoeducation for caregivers of individuals with bipolar disorder: A randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2016; 200: 31-36 [PMID: 27116364 DOI: 10.1016/j.jad.2016.04.013]
- 51 Florillo A, Del Vecchio V, Luciano M, Sampogna G, De Rosa C, Malangone C, Volpe U, Bardicchia F, Ciampini G, Crocama C, Iapichino S, Lampis D, Moroni A, Orlandi E, Piselli M, Pompili E, Veltro F, Carrà G, Maj M. Efficacy of psychoeducational family intervention for bipolar I disorder: A controlled, multicentric, real-world study. *J Affect Disord* 2015; 172: 291-299 [PMID: 25451428 DOI: 10.1016/j.jad.2014.10.021]
- 52 Madigan K, Egan P, Brennan D, Hill S, Maguire B, Horgan F, Flood C, Kinsella A, O'Callaghan E. A randomised controlled trial of carer-focused multi-family group psychoeducation in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2012; 27: 281-284 [PMID: 21334858 DOI: 10.1016/j.eurpsy.2010.12.008]
- 53 Reinares M, Colom F, Sánchez-Moreno J, Torrent C, Martínez-Arán A, Comes M, Goikolea JM, Benabarre A, Salameo M, Vieta E. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord* 2008; 10: 511-519 [PMID: 18452447 DOI: 10.1111/j.1399-5618.2008.00588.x]
- 54 Solomon DA, Keiner GI, Ryan CE, Kelley J, Miller IW. Preventing recurrence of bipolar I mood episodes and hospitalizations: family psychotherapy plus pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone. *Bipolar Disord* 2008; 10: 798-805 [PMID: 19032711 DOI: 10.1111/j.1399-5618.2008.00624.x]
- 55 Reinares M, Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Torrent C, Comes M, Goikolea JM, Benabarre A, Sánchez-Moreno J. Impact of a psychoeducational family intervention on caregivers of stabilized bipolar patients. *Psychother Psychosom* 2004; 73: 312-319 [PMID: 15292629 DOI: 10.1159/000078848]
- 56 van Gent EM, Zwart FM. Psychoeducation of partners of bipolar-manic patients. *J Affect Disord* 1991; 21: 15-18 [PMID: 1827472 DOI: 10.1016/0165-0327(91)90013-4]
- 57 Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL, Richards JA, Kalbag A, Sachs-Ericsson N, Suddath R. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 582-592 [PMID: 11018229 DOI: 10.1016/s0006-3223(00)00931-3]

- 58 Simoneau TL, Miklowitz DJ, Richards JA, Saleem R, George EL. Bipolar disorder and family communication: effects of a psychoeducational treatment program. *J Abnorm Psychol* 1999; 108: 588-597 [PMID: 10609423 DOI: 10.1037/0021-843x.108.4.588]
- 59 Joas E, Bäckman K, Karanti A, Sparding T, Colom F, Pålsson E, Landén M. Psychoeducation for bipolar disorder and risk of recurrence and hospitalization - a within-individual analysis using registry data. *Psychol Med* 2020; 50: 1043-1049 [PMID: 31057138 DOI: 10.1017/S0033291719001053]
- 60 Simhandl C, König B, Amann BL. A prospective 4-year naturalistic follow-up of treatment and outcome of 300 bipolar I and II patients. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 254-62; quiz 263 [PMID: 24717379 DOI: 10.4088/JCP.13m08601]
- 61 Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Porter R, Singh AB, Murray G. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2021; 55: 7-117 [PMID: 33353391 DOI: 10.1177/0004867420979353]
- 62 Valentza O, Grampsa E, Basiliadi E. Psychoeducational Interventions in Bipolar Disorder. *Am J Nurs Sci* 2018; 7: 51-56 [DOI: 10.1016/b978-0-12-812347-8.00012-9]
- 63 Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, Birmaher B, Tohen M, Suppes T. Early Intervention in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 411-426 [PMID: 29361850 DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17090972]
- 64 Forcada I, Mur M, Mora E, Vieta E, Bartrés-Faz D, Portella MJ. The influence of cognitive reserve on psychosocial and neuropsychological functioning in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 214-222 [PMID: 25172270 DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.07.018]
- 65 Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnin Cdel M, Ayuso-Mateos JL; CIBERSAM Functional Remediation Group. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand* 2016; 133: 386-398 [PMID: 26719018 DOI: 10.1111/acps.12535]
- 66 Bonnin CDM, Reinares M, Martínez-Arán A, Jiménez E, Sánchez-Moreno J, Solé B, Montejo L, Vieta E. Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients With Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 467-477 [PMID: 31093646 DOI: 10.1093/ijnp/nyz018]
- 67 Etain B, Godin O, Boudebessé C, Aubin V, Azorin JM, Bellivier F, Bougerol T, Couartet P, Gard S, Kahn JP, Passerieux C; FACE-BD collaborators, Leboyer M, Henry C. Sleep quality and emotional reactivity cluster in bipolar disorders and impact on functioning. *Eur Psychiatry* 2017; 45: 190-197 [PMID: 28957786 DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.06.013]
- 68 Murru A, Pacchiarotti I, Verdolini N, Reinares M, Torrent C, Geoffroy PA, Bellivier F, Llorca PM, Vieta E, Samalin L. Modifiable and non-modifiable factors associated with functional impairment during the inter-episodic periods of bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 268: 749-755 [PMID: 28534186 DOI: 10.1007/s00406-017-0811-0]
- 69 Aref-Adib G, McCloud T, Ross J, O'Hanlon P, Appleton V, Rowe S, Murray E, Johnson S, Lobban F. Factors affecting implementation of digital health interventions for people with psychosis or bipolar disorder, and their family and friends: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 257-266 [PMID: 30522979 DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30302-X]
- 70 Au CH, Wong CS, Law CW, Wong MC, Chung KF. Self-stigma, stigma coping and functioning in remitted bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2019; 57: 7-12 [PMID: 30654294 DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2018.12.007]
- 71 Williams TF, Simms LJ. Personality traits and maladaptivity: Unipolarity versus bipolarity. *J Pers* 2018; 86: 888-901 [PMID: 29171877 DOI: 10.1111/jopy.12363]
- 72 Keshavarzpir Z, Seyedfatemi N, Mandani-Hamooleh M, Esmaeeli N, Boyd JE. The Effect of Psychoeducation on Internalized Stigma of the Hospitalized Patients with Bipolar Disorder: A Quasi-Experimental Study. *Issues Ment Health Nurs* 2021; 42: 79-86 [PMID: 32881602 DOI: 10.1080/01612840.2020.1779881]
- 73 Soni A, Singh P, Shah R, Bagothia S. Impact of Cognition and Clinical Factors on Functional Outcome in Patients with Bipolar Disorder. *East Asian Arch Psychiatry* 2017; 27: 26-34 [PMID: 28387210]
- 74 Comes M, Rosa A, Reinares M, Torrent C, Vieta E. Functional Impairment in Older Adults With Bipolar Disorder. *J Nerv Ment Dis* 2017; 205: 443-447 [PMID: 28459727 DOI: 10.1097/NMD.0000000000000683]
- 75 Fresan A, Yoldi M, Morera D, Cruz L, Camarena B, Ortega H, Palars C, Martino D, Streljevič S. Subsyndromal anxiety: Does it affect the quality of life? *European J Psy* 2019; 33: 159-164 [DOI: 10.1016/j.ejpsy.2019.06.005]
- 76 Thomas SP, Nisha A, Varghese PJ. Disability and Quality of Life of Subjects with Bipolar Affective Disorder in Remission. *Indian J Psychol Med* 2016; 38: 336-340 [PMID: 27570346 DOI: 10.4103/0253-7176.185941]
- 77 Mazzata MC, Souza MA. Adherence to treatment in Bipolar Affective Disorder: perception of the user and the health professional. *Port J Nurs Ment Heal* 2017; 34-42 [DOI: 10.19131/tpesm.0181]