

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

**Programa de Pós-Graduação em Neurociências**

**Estudo da concentração plasmática de TNF-alfa e seus receptores  
solúveis em pacientes com transtorno bipolar**

*Rodrigo Barreto Huguet*

Belo Horizonte

2010

**Rodrigo Barreto Huguet**

**Estudo da concentração plasmática de TNF-alfa e seus receptores  
solúveis em pacientes com Transtorno Bipolar**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Antônio Lúcio Teixeira Jr.

Belo Horizonte

2010

Huguet, Rodrigo Barreto

Estudo da concentração plasmática de TNF-alfa e seus receptores solúveis em pacientes com transtorno bipolar / Rodrigo Barreto Huguet- Minas Gerais, 2010.

f., enc:II., p&b; tabs.

Orientador: Antônio Lúcio Teixeira Jr.

Linha de pesquisa: Transtornos neuropsiquiátricos e psiconeuroimunologia.

Dissertação (mestrado) \_ Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas

Bibliografia: f.

Anexos: f.

1.TNF-alfa \_ Teses. 2.Transtorno Bipolar\_Teses. 3.Etiopatogenia\_Teses. I. Teixeira Júnior, Antônio Lúcio. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

RODRIGO BARRETO HUGUET

**ESTUDO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE TNF-ALFA E SEUS  
RECEPTORES SOLÚVEIS EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Prof. Clélio Campolina Diniz  
Reitor.

Prof. Ricardo Santiago Gomez  
Pró-Reitor de Pós Graduação.

Tomaz Aroldo da Mota Santos  
Diretor do Instituto de Ciências Biológicas.

Profa. Ângela Maria Ribeiro  
Coordenadora do Curso de Pós Graduação em Neurociências.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Antônio Lúcio Teixeira e à Dra. Izabela Guimarães Barbosa, meu farol e minha vela nessa empreitada,

À Adriana, Thiago e Ana Luiza, meu farol e minha vela na vida,

Ao Dr. Fernando Neves, que com energia e iniciativa fundou o ambulatório de Transtorno Bipolar do IPSEMG, possibilitando este e tantos outros trabalhos,

Aos colegas do IPSEMG, pela resiliência e empenho em manter um serviço de Psiquiatria e uma residência médica de alto nível,

Aos residentes de psiquiatria do IPSEMG, pela parceria e dedicação,

À família, meus pais e avós, por serem até hoje, como diz o Gil, minha régua e compasso,

Aos meus mestres, por me apontarem caminhos,

Aos pacientes, pela confiança.

## RESUMO

**Introdução:** O transtorno bipolar (TB) tem sido associado a um estado pró- inflamatório no qual o TNF-alfa parece ter um papel relevante.

**Objetivo:** Nosso objetivo é avaliar os níveis plasmáticos de TNF-alfa e seus receptores solúveis (sTNFR1 e sTNFR2) em pacientes com TB tipo 1 em mania e eutimia.

**Métodos:** Avaliamos 53 pacientes bipolares (34 em episódio maníaco e 19 em eutimia) e 38 controles saudáveis. Em todos os participantes foi aplicada a Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI-Plus) e nos pacientes a Young Mania Rating Scale e a Hamilton Depression Rating Scale. TNF- $\alpha$  plasmático e seus receptores solúveis foram medidos por ELISA.

**Resultados:** Os pacientes avaliados tinham uma média de cerca de 20 anos de doença. Os níveis plasmáticos de TNF-alfa e sTNFR2 não tiveram diferenças significativas entre os grupos, mas os níveis de sTNFR1 foram maiores no grupo em mania ( $p<0,001$ ) e em eutimia ( $p<0,01$ ) do que no grupo controle. Os níveis plasmáticos de sTNFR1 se correlacionaram positivamente com o tempo de doença, e os níveis de sTNFR2 se correlacionaram positivamente com o tempo de doença e a idade dos pacientes.

**Conclusão:** Pacientes com TB apresentam um estado pró-inflamatório, que se acentua com o tempo de doença.

**Palavras chave:** Transtorno bipolar, inflamação, citocinas, TNF-alfa.

## ABSTRACT

**Introduction:** Bipolar disorder (BD) has been associated with a proinflammatory state in which TNF-alfa seems to play a relevant role.

**Objective:** The aim of the present study was to evaluate the plasma levels of TNF-alfa and its soluble receptors (sTNFR1 and sTNFR2) in BD patients in mania and euthymia.

**Methods:** We evaluated 53 BD patients (34 in manic episode and 19 in euthymia) and 38 healthy subjects. All subjects were assessed by the Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI-Plus) and patients by the Young Mania Rating Scale and the Hamilton Depression Rating Scale. Plasma TNF-alfa and its soluble receptors were measured by ELISA.

**Results:** Patients had an average of 20 years of disease. The plasma levels of TNF-alfa and sTNFR2 were not significantly different among groups, but the levels of sTNFR1 were higher in the manic group than the control group. sTNFR1 and sTNFR2 plasma levels positively correlated with BD duration. Furthermore, plasma levels of sTNFR2 positively correlated with age of patients.

**Conclusions:** BD patients display a proinflammatory state which increases with disease duration.

**Key words:** Bipolar disorder, inflammation, cytokines, TNF-alfa.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ADAM-17- enzima conversora de TNF-alfa  
BDNF- Fator neurotrófico derivado do cérebro  
CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª. Edição  
COEP – Conselho de ética em pesquisa  
C- Controle  
DPM - Desvio-padrão na média  
DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª. Edição  
ELISA - Técnica de imunoenensaio  
ECT- Eletroconvulsoterapia  
HDRS- Escala de Depressão de Hamilton  
HAS- Hipertensão arterial sistêmica  
HGIP – Hospital Governador Israel Pinheiro  
HHA- Sistema hipotálamo-hipófise-adrenal  
IPSEMG – Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais  
Mini-Plus - Mini-International Neuropsychiatric Interview – versão plus  
N- Número de pacientes  
NA- Não avaliado  
P– Paciente  
PCR- Reação em cadeia da polimerase  
SNC- Sistema nervoso central  
sTNFR1- receptor solúvel de TNF 1  
sTNFR2- receptor solúvel de TNF 2  
TB- Transtorno Bipolar  
TAG - Transtorno de ansiedade generalizada  
TNF-alfa- Fator de Necrose Tumoral- alfa  
UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais  
YMRS- YOUNG - Escala de mania de Young

## LISTA DE TABELAS

- TABELA 01. Estudos avaliando níveis plasmáticos de TNF em pacientes bipolares.
- TABELA 02. Características sócio-demográficas da população estudada.
- TABELA 03. Características clínicas dos pacientes bipolares.
- TABELA 04. Características clínicas dos pacientes bipolares.
- TABELA 05. Comorbidades clínicas e histórico familiar dos pacientes bipolares.
- TABELA 06. Medicamentos em uso pelos pacientes bipolares.
- TABELA 07. Comparação de variáveis sócio-demográficas dos pacientes bipolares em episódio maníaco, eutimia e controles saudáveis (variáveis categóricas).
- TABELA 08. Comparação de variáveis sócio-demográficas, clínicas e escalas de intensidade de sintomas dos pacientes bipolares em episódio maníaco, eutimia e controles saudáveis (variáveis contínuas).
- TABELA 09. Comparação de comorbidades psiquiátricas e clínicas dos pacientes bipolares em episódio maníaco, eutimia e controles saudáveis (variáveis categóricas)
- TABELA 10. Comparação dos níveis plasmáticos de TNF-alfa, sTNFR1 e sTNFR2 entre pacientes bipolares e controles saudáveis.
- TABELA 11. Comparação dos níveis plasmáticos de TNF-alfa, sTNFR1 e sTNFR2 entre pacientes bipolares em episódio maníaco, em eutimia e controles saudáveis.
- TABELA 12. Comparação dos níveis plasmáticos de TNF em pacientes bipolares categorizados conforme variáveis clínicas e sócio-demográficas e o uso de medicamentos.
- TABELA 13. Comparação dos níveis plasmáticos de sTNFR1 em pacientes bipolares categorizados conforme variáveis clínicas e sócio-demográficas e o uso de medicamentos.
- TABELA 14. Comparação dos níveis plasmáticos de sTNFR2 em pacientes bipolares categorizados conforme variáveis clínicas e sócio-demográficas e o uso de medicamentos.
- TABELA 15. Correlações de TNF-alfa.
- TABELA 16. Correlações de sTNFR1.
- TABELA 17. Correlações de sTNFR2.

## **LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS**

GRÁFICO 01. Comparação dos níveis plasmáticos de TNF-alfa (pg/mL) de controles com pacientes bipolares em mania e eutimia.

GRÁFICO 02. Comparação dos níveis plasmáticos de sTNFR1 (pg/mL) de controles com pacientes bipolares em mania e eutimia.

GRÁFICO 03. Comparação dos níveis plasmáticos de sTNFR2 (pg/mL) de controles com pacientes bipolares em mania e eutimia.

## ÍNDICE

1. JUSTIFICATIVA .....	13
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	14
2.1. INTRODUÇÃO.....	14
2.2 EPIDEMIOLOGIA .....	15
2.3 FISIOPATOLOGIA.....	16
2.4 TNF E SEUS RECEPTORES SOLÚVEIS- sTNFR1 E sTNFR2 .....	17
2.5 ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS NO TB.....	18
2.6 TNF E TB.....	19
3.OBJETIVOS.....	22
3.1 OBJETIVO GERAL.....	22
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
4. HIPÓTESES.....	22
5. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	23
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	23
5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	23
5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	23
5.4 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA .....	24
5.4.1Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI-Plus) .....	24
5.4.2 Escala de depressão de Hamilton (HAM-D) .....	24
5.4.3 Escala de mania de Young (YOUNG) .....	25
5.5 AVALIAÇÃO DE TNF-ALFA E SEUS RECEPTORES SOLÚVEIS.....	25
5.5.1Coleta do sangue periférico.....	26
5.5.2 Análise de TNF-alfa, sTNFR1 e sTNFR2.....	26

5.6 PROCEDIMENTOS.....	27
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
6.RESULTADOS.....	29
6.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	29
6.2 COMPARAÇÃO DOS PACIENTES BIPOLARES NAS DISTINTAS FASES DA DOENÇA COM CONTROLES SAUDÁVEIS.....	33
5.3 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE TNF-ALFA, STNFR1 E STNFR2.....	36
7.DISSCUSSÃO.....	44
8.CONCLUSÃO.....	50
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
10.ANEXOS.....	58
ANEXO A. Escala de Hamilton para avaliação de depressão (HAM-D).....	59
ANEXO B. Escala de Young para avaliação de mania (YOUNG).....	65

## **1-JUSTIFICATIVA**

Há fortes evidências de que os pacientes com transtorno bipolar apresentam anormalidades nos sistemas inflamatórios e imunes, o que poderia estar envolvido em sua fisiopatologia. Os estudos feitos até então sobre TNF-alfa, a molécula inflamatória prototípica, em TB apresentam número pequeno de pacientes, poucos dosaram TNF-alfa em pacientes com TB em eutimia e não dosaram os níveis de receptores solúveis, que parecem ser marcadores mais fidedignos da atividade do TNF do que o mesmo, por ser uma molécula muito instável. A exploração dos mecanismos inflamatórios no TB pode levar a descoberta de marcadores de gravidade ou de mudança de estado de humor, além de aumento nas opções terapêuticas, que possibilitem tratamento do processo fisiopatológico subjacente, e não apenas dos sintomas. Além disso, podem nos permitir entender melhor esse “transtorno psiquiátrico” como uma doença com repercussões sistêmicas.

## **2-ANTECEDENTES CIENTÍFICOS**

### **2-1-INTRODUÇÃO**

Apesar de sintomas de depressão e mania serem descritos já há mais de 2000 anos, a associação de ambos em um mesmo transtorno foi percebida inicialmente por dois discípulos de Esquirol, Jean Pierre Falret e Jules Baillarger, que cunharam os termos “insanidade circular” e “loucura de dupla forma”, nos idos de 1850. Na oitava edição de seu Tratado de Psiquiatria, em 1915, o alemão Emil Kraepelin explicitou o conceito de psicose maníaco-depressiva, hoje chamada de transtorno bipolar (TB) (KAPLAN and SADOCK, 1998).

O TB se caracteriza por períodos de intensa elevação (episódios de mania ou hipomania) e outros de depressão (episódios depressivos) do humor, acompanhados de alteração na psicomotricidade, do juízo crítico e por vezes da sensopercepção. Ocorrem ainda episódios mistos, com características de mania e de depressão. Apresenta início precoce, elevadas taxas de recorrência e cronicidade e é a sexta maior causa de incapacidade no mundo (MORENO and MORENO, 2008). A droga terapêutica por excelência do TB, o carbonato do lítio, começou a ser usado na década de 1960, e hoje praticamente todo o arsenal medicamentoso psiquiátrico é usado no tratamento do TB; estabilizadores do humor, antidepressivos, antipsicóticos, ansiolíticos. A polimedicação é comum, os efeitos colaterais frequentes, variados e porventura graves, a aderência ao tratamento é difícil e o controle satisfatório dos sintomas frequentemente não é obtido.

Pacientes que apresentam o diagnóstico de TB devem apresentar pelo menos um episódio de mania ou hipomania ao longo da vida. Os sintomas não podem ser secundários a uma doença clínica preexistente, abuso de substâncias ou efeito de medicação. O TB tipo I é diagnosticado quando o paciente apresenta pelo menos um episódio de mania. Se não apresenta episódios de mania, mas ao menos um episódio de hipomania, deve-se diagnosticar TB tipo II. Os pacientes com TB tipo I e tipo II podem apresentar quadros depressivos durante o curso do transtorno (DSM-IV-TR, 2004).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência do TB tipo I é de cerca de 1% da população mundial, e não há diferenças entre o gênero masculino e feminino (BELMAKER, 2004, KESSLER et al, 2007). Já o TB tipo II é mais prevalente no sexo feminino, afetando entre 1,1 e 5% da população mundial (BENAZZI et al, 2007, KESSLER et al, 2007). Aproximadamente 54% dos pacientes apresentam episódio depressivo inicial, e a idade média de início dos sintomas ocorre predominantemente na faixa entre 15 e 19 anos (KUPFER et al, 2002).

Kupfer et al. (2002) realizaram um estudo de coorte envolvendo 2.839 pacientes com TB, com idade média de 40,1 anos, e observaram que dois terços dos pacientes eram divorciados ou nunca tinham se casado. 90% dos pacientes tinham pelo menos 11 anos de escolaridade, porém cerca de 65% eram desempregados.

O TB é associado à grande morbidade. Em um estudo prospectivo, Judd et al. (2003) acompanharam por cerca de 12 anos 135 pacientes com TB tipo I e 71 com TB tipo II, com avaliações semestrais nos primeiros 5 anos e anuais após 5 anos. Os pacientes apresentaram alterações de humor em 46,6% (TB tipo I) e 65,8% (TB tipo II) do tempo de duração do estudo.

Cinquenta a 70% dos pacientes com TB apresentam alguma comorbidade psiquiátrica. As principais são: abuso de álcool (30 a 69%), abuso de substâncias (14 a 60%), transtornos ansiosos (49 a 92%), transtorno obsessivo-compulsivo (21%), transtorno de pânico (20,8%) e transtornos de personalidade (29 a 38%) (KRISHNAN et al, 2005).

As taxas de comorbidades clínicas entre os pacientes com TB também são elevadas. Em um estudo de Beyer et al. (2005), com 1379 pacientes bipolares tipo I com idade média de 32,8 anos, 44% dos pacientes apresentaram alguma comorbidade clínica. Guo et al. (2008) realizaram uma coorte retrospectiva envolvendo 67.862 pacientes com diagnóstico de TB ou ciclotimia. Observaram prevalência de diabetes mellitus de 7,7%, hipertensão arterial sistêmica de 19,1%, doença pulmonar obstrutiva crônica de 3,4%, doença cardiovascular de 2,6%, artrite reumatóide de 2,5% e obesidade de 6,2% em pacientes com TB.

## 2.3 FISIOPATOLOGIA

A etiologia do TB pode ser compreendida pela associação de fatores genéticos, intracelulares, fisiológicos e comportamentais (MORENO et al, 2008).

Aproximadamente metade dos pacientes com TB tem algum familiar acometido pelo transtorno (BELMAKER, 2004, KUPFER et al, 2002). Uma revisão de Belmaker et al. de 2004 descreveu uma concordância de 40 a 80% para TB em gêmeos monozigóticos e de 10 a 20%, em gêmeos dizigóticos. Merikangas et al. (2002) descreveram herdabilidade de até 84% para TB. Entre os genes candidatos, destacam-se aqueles relacionados a sistemas de neurotransmissores, como a serotonina (SLC6A4 e TPH2), dopamina (DRD4 e SLC6A3), glutamato (DAOA e DTNBP1) e de crescimento neuronal (BDNF) (CARTER et al, 2007, SERRETI et al, 2008). Apesar da reconhecida base genética, a presença de agentes estressores está associada a um aumento na suscetibilidade individual de cada pessoa para o risco de um quadro de humor inicial.

Algumas alterações em sistemas de neurotransmissores têm sido relacionados ao TB, como o sistema serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico, gabaérgico e glutamatérgico. Porém, modelos de TB focados em um único sistema de neurotransmissores têm se mostrado insatisfatórios. Algumas drogas efetivas para o tratamento de TB provavelmente têm uma ação moduladora, entre diversos sistemas que interagem. O lítio age em diversos níveis da cascata de segundos mensageiros e em proteínas quinases. Além disso, há evidências da ação do lítio e do ácido valpróico na proteína MARCKS, um dos principais substratos de proteína quinase C no cérebro. Além disso, o lítio, o valproato e a carbamazepina podem regular a expressão gênica via fatores de transcrição. (FREY et al, 2004).

Evidências têm apontado para associação do TB com alterações no sistema de segundos mensageiros, principalmente as vias do AMPc, do PIP<sub>2</sub> e aumento da atividade das proteínas G. Estas vias parecem atuar na regulação da síntese de DNA, modificando proteínas envolvidas na plasticidade sináptica, neurogênese e conformação do citoesqueleto (FREY et al, 2004). Os componentes da cascata intracelular agiriam em uma complexa rede, com repercussões vegetativas, psicológicas e hormonais (MANJI et al, 2003). Este efeito bioquímico pode ser observado em algumas características do TB, como início na adolescência (KUPFER et al,

2002), recorrência de episódios no período pós-parto (CHAUDRON et al, 2003) e novos episódios de humor ocasionados em resposta a administração exógena de glicocorticóides (BROWN et al, 2001, DABAN et al, 2005).

O fato dos principais estabilizadores de humor (lítio e ácido valpróico) agirem em diversos destes mecanismos intracelulares reforça esta teoria. Sugere-se que os efeitos agudos e crônicos destes fármacos desencadeiam uma cascata de eventos intracelulares capaz de alterar a síntese protéica, produzindo alterações em fatores neurotróficos com conseqüente reparação da plasticidade sináptica e restauração da transmissão nervosa (FREY et al, 2004, MANJI et al, 2003, ZARATE et al, 2006).

## **2.4 TNF E SEUS RECEPTORES SOLÚVEIS- STNFR1 E STNFR2**

TNF-alfa foi identificado em 1975 como uma glicoproteína induzida por endotoxinas, que causava necrose hemorrágica em sarcomas que haviam sido transplantados em ratos, sendo então chamado “fator de necrose tumoral”. Desde então o TNF-alfa foi implicado em vários processos inflamatórios. A sua importância como molécula pró-inflamatória foi evidenciada, por exemplo, pela eficácia de anticorpos anti-TNF ou pela administração de receptores solúveis de TNF (sTNFRs) no controle da atividade de artrite reumatóide e outras doenças inflamatórias (BRADLEY, 2008).

TNF-alfa é uma citocina. Citocinas são proteínas reguladoras secretadas por células imunes em resposta a estímulos nocivos. Funcionam como sinais entre as células imunes (BRIETZKE et al, 2008). As citocinas interagem com o sistema neuroendócrino, através do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), com o sistema autônomo e com os neurotransmissores (glutamato, dopamina e serotonina) (KIM et al, 2007<sup>a</sup>).

TNF-alfa é produzido em resposta a estímulos inflamatórios ou infecciosos principalmente por macrófagos e linfócitos, mas também por neutrófilos, fibroblastos, células do músculo liso (BALAKUMAR et al, 2006), astrócitos e micróglia (KRONFOL et al, 2000). Seus níveis séricos correlacionam-se com a gravidade das infecções (BRADLEY, 2008). Exerce seus efeitos se ligando a receptores específicos denominados TNFR1 e TNFR2. O receptor mais abundante é o TNFR1, e a sua ocupação ativa cascatas que, em células diferentes, podem levar a sobrevivência, proliferação, diferenciação ou apoptose, que é um tipo de morte celular. Nos neurônios e

micróglia, TNF-alfa induz apoptose quando se liga a TNFR1 (BRIETZKE et al, 2008). As ações intra-celulares do TNF-alfa são mediadas principalmente pelo TNFR1, enquanto a função de TNFR2 é principalmente moduladora, potencializando a associação do TNF com TNFR1 (ADERKA, 1996).

TNF-alfa é produzido inicialmente como uma proteína transmembrana, a pró-TNF, que sofre clivagem liberando a forma solúvel do TNF-alfa. A enzima conversora de TNF-alfa, chamada de ADAM-17, media a liberação de TNF da superfície celular, mas também está envolvida com várias outras proteínas da membrana celular, inclusive os receptores de TNF. Estes também são liberados pela ação da ADAM-17, produzindo receptores solúveis, que competem pelo TNF com os receptores celulares, antagonizando sua ação inflamatória (BRADLEY, 2008).

A liberação de sTNFRs é induzida pelo próprio TNF-alfa, além de outras citocinas, como IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2, TGF- $\beta$ , IFN- $\beta$  e IFN- $\gamma$ . Assim, o sistema imune possui um mecanismo de auto-regulação, regulando os níveis de sTNFRs e como consequência modulando a ação do TNF-alfa. A liberação de sTNFRs em resposta a TNF-alfa tem uma fase inicial rápida, com um pico máximo em 30 minutos e durando cerca de 60 minutos. Nesta fase, quanto maiores os níveis de TNF-alfa, maior a liberação dos receptores solúveis. Uma segunda fase tem início duas horas após a exposição ao TNF-alfa, porém a liberação dos sTNFRs já não tem uma relação linear com os níveis iniciais de TNF-alfa. Uma terceira fase mais tardia se inicia 24 horas após a ativação (ADERKA, 1996).

TNF-alfa é bioativo em sua forma trimérica, que é muito frágil, tendo uma meia-vida de cerca de 6 minutos, quando se dissocia irreversivelmente em uma forma monomérica inativa. A sua associação aos receptores solúveis, que têm uma meia-vida de cerca de 4 horas, forma complexos que preservam a sua forma trimérica. Esse TNF-alfa pode se dissociar do complexo de forma a repor o TNF sérico que é degradado, mantendo uma concentração mais estável desta citocina. Assim sendo, os receptores solúveis podem ter várias funções: de antagonistas do TNF, de proteínas transportadoras de TNF, de um reservatório de TNF de liberação lenta, de estabilizadores da bioatividade do TNF, e de inibidores dos efeitos de altas concentrações de TNF, liberando-o de forma mais lenta e controlada (ADERKA, 1996).

## 2.5 ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS NO TB

Em artigo de revisão, encontramos 28 trabalhos científicos sobre alterações imunológicas no TB. Seis artigos investigaram genes relacionados à resposta imune. Cinco estudos avaliaram autoanticorpos no TB, sendo que quatro mensuraram anticorpos antitireoidianos e apenas um observou elevação desses autoanticorpos. Padmos et al (2004) avaliaram a expressão de anticorpos ligados à gastrite crônica autoimune (H/K-ATPase) e *diabetes mellitus* tipo I (GAD 65), encontrando maior expressão destes em bipolares. Treze estudos avaliaram citocinas e/ou moléculas relacionadas à resposta imune em soro ou plasma de pacientes. Dentre eles, seis estudos investigaram os níveis circulantes de interleucina (IL)-6 e três encontraram níveis aumentados em relação aos controles. Um estudo avaliou dosagem sérica de IL-8 em pacientes em fases de mania e depressão, encontrando níveis elevados. Cinco trabalhos avaliaram os níveis de receptores solúveis de IL-2, e três encontraram níveis elevados em bipolares em mania. Quatro estudos investigaram níveis de receptores solúveis de IL-6 e somente um observou alteração. Quatro trabalhos estudaram diferentes populações leucocitárias no TB, e dois encontraram alterações em relação a controles. Seis estudos avaliaram as células mononucleares de sangue periférico isolados de pacientes bipolares *in vitro*, e seis estudos avaliaram os meios de culturas de células sob estimulação (BARBOSA ET AL, 2009).

Em suma, alguns estudos demonstraram maiores níveis de auto-anticorpos circulantes em bipolares. Estes parecem apresentar um perfil pró-inflamatório, principalmente nos quadros de mania, tendo sido encontrado aumento nos níveis de IL-6, IL-8, TNF-alfa, TGF1- $\beta$ , receptores solúveis de IL-2 e IL-6. Porém, os dados são ainda inconsistentes, pois são poucas as pesquisas já realizadas, ainda mais investigando as diferentes fases do transtorno. Além disso, os estudos são com poucos pacientes, e frequentemente não informam sobre comorbidades que poderiam interferir nos parâmetros imunes, como diabetes, doenças cardiovasculares, obesidade e tabagismo (BARBOSA ET AL, 2009).

Em revisão semelhante à nossa, após avaliarem 27 artigos sobre TB e inflamação, Goldstein et al (2009) fazem as seguintes considerações: há evidências de um aumento nos marcadores pró-inflamatórios nos pacientes com TB; alguns estudos genéticos sugerem que o TB pode estar associado com os genes de IL-11 e IL-6, enquanto achados sobre polimorfismos de TNF-alfa são conflitantes; medicações como o lítio podem modular a atividade inflamatória em pacientes com

TB. Independentemente da direção dessas associações, a alta prevalência de comorbidades clínicas, tabagismo, abuso de álcool, combinados com a baixa atividade física e padrões de sono alterados contribuem para se criar um estado pró-inflamatório nos pacientes bipolares. Os autores sugerem a possibilidade de que terapias anti-inflamatórias possam aliviar os sintomas em pacientes agudamente doentes em estágios iniciais do transtorno.

## **2.6 TNF E TB**

Um trabalho de O'Brien et al (2006) avaliou os níveis de varias citocinas, incluindo TNF-alfa, em 9 pacientes com TB em fase depressiva e 12 pacientes com TB em fase maníaca, encontrando níveis superiores aos do grupo-controle. Ortiz-Domingues et al (2007) dosaram os níveis de TNF-alfa em 10 pacientes bipolares em fase depressiva e 10 em fase maníaca, encontrando níveis superiores aos do grupo-controle, porém sem diferenças significativas entre o grupo de depressão e de mania. Kim et al (2007) estudaram 37 pacientes com TB em fase maníaca, encontrando níveis de TNF-alfa superiores aos controles. Hung et al (2007) compararam os níveis de TNF-alfa entre 15 bipolares em depressão, 21 pacientes com transtorno depressivo e controles, e não encontraram alterações. Kauer-Sant'anna et al (2009) acharam níveis aumentados de TNF-alfa em 30 bipolares em fase inicial e 30 em fase tardia em relação a controles. Brietzke et al (2009) compararam várias citocinas em 14 pacientes bipolares em eutimia, 23 em mania e 24 em depressão, e não encontraram níveis detectáveis de TNF-alfa. Porém, encontraram um aumento das citocinas pró- inflamatórias IL-2, IL-4 e IL-6 nos pacientes em mania e de IL-6 nos pacientes em depressão, comparados com controles saudáveis. A tabela 1 lista os estudos e seus resultados para pacientes em mania, depressão e eutimia, exceto o trabalho de Kauer-Sant'anna et al (2009), que não especifica a fase dos pacientes

Em resumo, os trabalhos apontam para níveis aumentados de TNF-alfa em bipolares em mania e depressão, e há poucos dados referentes a bipolares em eutimia. Porém, os trabalhos envolvem um número pequeno de pacientes e não avaliam os receptores solúveis de TNF-alfa.

**Tabela 1. Estudos avaliando níveis plasmáticos de TNF em pacientes bipolares**

Estudo	Pacientes em mania (n)	Pacientes em eutimia (n)	Pacientes em depressão (n)	Resultados
O'Brien et al (2006)	12	0	9	GM > GC GD > GC
Ortiz-Domingues et al (2007)	10	0	10	GM > GC GD > GC GM=GD
Kim et al (2007)	37	0	0	GM > GC
Hung et al (2007)	0	0	15	GD = GC
Brietzke et al (2009)	23	14	24	Não encontraram níveis detectáveis de TNF- alfa.

GM: grupo em mania

GD: grupo em depressão

GC: grupo controle

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma avaliação transversal da concentração plasmática de TNF-alfa e seus receptores solúveis em pacientes com TB.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar os níveis plasmáticos de TNF-alfa e seus receptores solúveis em pacientes com TB e compará-los com controles saudáveis;
- Comparar os níveis plasmáticos de TNF-alfa e seus receptores solúveis em pacientes com TB em diferentes fases (mania e eutimia);
- Correlacionar os níveis plasmáticos de TNF-alfa e seus receptores solúveis em pacientes com TB com variáveis clínicas e sócio-demográficas.

### **4. HIPÓTESES**

- Os níveis plasmáticos de TNF-alfa e seus receptores solúveis são aumentados em relação aos controles.
- Os níveis plasmáticos de TNF-alfa e seus receptores solúveis são aumentados no grupo em mania em relação ao grupo em eutimia.

## **5. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Foi realizado um estudo transversal envolvendo 53 pacientes com diagnóstico de TB em tratamento no Serviço de Psiquiatria (Ambulatório de Transtorno Bipolar, Hospital Dia, Internação) do Hospital Governador Israel Pinheiro do Instituto de Previdência do Estado de Minas Gerais (HGIP-IPSEMG), assim como 38 controles saudáveis da comunidade. O diagnóstico de TB foi realizado por 2 psiquiatras de acordo com os critérios do DSM-IV. O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética do IPSEMG e da UFMG. Os pacientes e controles assinaram o Termo de Livre Esclarecimento ao entrarem no estudo.

### **5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- Diagnóstico de TB tipo I, em fase de mania ou eutimia;
- Idade maior que 18 anos;

### **5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Diagnóstico de TB tipo I, em fase depressiva ou mista;
- Uso atual (últimas 4 semanas) de antibióticos, anti-inflamatórios ou corticóide;
- Presença de demência definida segundo critérios clínicos do DSM-IV-TR;
- Foram excluídos controles que apresentassem quaisquer doenças clínicas ou doença psiquiátrica atual (exceto tabagismo) ou história familiar de esquizofrenia, TB, internações psiquiátricas ou tentativa de auto-extermínio em parentes de primeiro e segundo grau.

## **5.4 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA**

### **5.4.1 Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI-Plus)**

O MINI-Plus é uma versão mais detalhada do Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI) (SHEEHAN et al, 1998). Constitui uma entrevista diagnóstica breve (cerca de 30 minutos), padronizada e estruturada, utilizada para identificar ao longo da vida, na prática clínica e em pesquisas em psiquiatria, transtornos psiquiátricos do eixo I do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition* (DSM-IV-TR) e da Classificação Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (SHEEHAN et al, 1998), (AMORIM, 2000). O MINI-Plus explora sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início e duração dos transtornos, número de episódios) de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV (AMORIM, 2000).

### **5.4.2 Escala de depressão de Hamilton (HAM-D)**

A HAM-D (HAMILTON, 1960) é o instrumento de avaliação de sintomas depressivos mais utilizado no mundo. A versão proposta originalmente possui 21 itens (HAMILTON, 1960). 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 paranóides e sintomas obsessivo-compulsivos (HAMILTON, 1967). A versão de 24 itens inclui, além dos 21 itens originais, questões sobre desamparo, desesperança e baixa autoestima. A HAM-D já mostrou possuir boas propriedades psicométricas, validade e confiabilidade na depressão (HEDLUNG et al, 1979).

Em população brasileira de pacientes com TB, a HAM-D foi utilizada na avaliação de qualidade de vida em pacientes com TB (GAZALLE et al, 2006). Nesse estudo, os pesquisadores observaram que pacientes com HAM-D > 7 (foram avaliados 17 itens) apresentaram escores mais baixos em relação aos quatro domínios da escala WHOQOL (domínio físico, psicológico, relações sociais, meio ambiente) (FLECK et al, 2000). Utilizamos a versão de 17 itens, cujo

escore máximo é 50. São sugeridos os pontos de corte menores que 7 eutímia (BYER, 2008, GAZALLE et al, 2006), e maiores ou iguais a 7 depressão ou sintomatologia “subsindrômica” (BYER, 2008, GAZALLE et al, 2006).

#### **5.4.3 Escala de mania de Young (YOUNG)**

A escala de mania de YOUNG (YOUNG et al, 1978) foi construída em 1978, sendo o instrumento mais amplamente utilizado em estudos clínicos controlados com pacientes maníacos (VILELA E LOUREIRO, 1998). A escala foi traduzida, adaptada e modificada para a literatura brasileira, sendo denominada Escala de Avaliação de Mania Modificada (VILELA E LOUREIRO, 1998), entretanto, os autores denominaram-na YOUNG.

A escala constitui-se de 11 itens baseados em sintomas centrais da mania descritos no DSM-IV-TR: (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) são pontuados com valores de 0 a 8. Utilizamos como pontos de corte escores menores ou iguais a 12 como indicativos de eutímia (BYER, 2008).

### **5.5 AVALIAÇÃO DE TNF-ALFA E SEUS RECEPTORES SOLÚVEIS**

Após avaliação clínica dos pacientes, os pacientes foram submetidos à coleta de sangue periférico para a dosagem das citocinas.

### 5.5.1 Coleta do sangue periférico

Amostra de 5ml de sangue foi coletada, utilizando-se heparina como anticoagulante. O plasma foi separado e estocado a  $-20^{\circ}\text{C}$  até o seu uso para análise de TNF-ALFA, sTNFR1 e sTNFR2 através da técnica de imunoenensaio ELISA.

### 5.5.2 Análise de TNF-alfa, sTNFR1 e sTNFR2

As concentrações de TNF-alfa e seus receptores solúveis dos pacientes portadores de TB e do grupo controle foram mensuradas pela técnica ELISA sanduíche.

A cada poço da placa de ELISA foram adicionados 100  $\mu\text{l}$  de solução contendo anticorpos monoclonais contra a substância que se pretendia mensurar diluído em tampão fosfato (PBS). As placas foram incubadas por pelo menos 12 horas à  $4^{\circ}\text{C}$ . Os anticorpos não aderidos nas placas foram descartados por inversão e lavagem em PBS-Tween. Em seguida, as placas foram bloqueadas com 200  $\mu\text{l}$ /poço de uma solução contendo PBS-albumina bovina 1% durante 2 horas à temperatura ambiente. Após nova lavagem das placas, em cada poço, foi adicionado 100  $\mu\text{l}$  da amostra ou padrão. Para a dosagem de TNF-alfa, sTNFR1 e sTNFR2, as amostras de plasma foram diluídas em uma proporção 1:4 em PBS-albumina bovina 0,1%. As placas contendo as amostras foram incubadas por pelo menos 12 horas a  $4^{\circ}\text{C}$ .

Após lavagem, anticorpos conjugados com biotina e diluídos em PBS-albumina bovina 0,1% foram adicionados, sendo as placas incubadas por duas horas à temperatura ambiente. Em seguida, após lavagem, estreptoavidina conjugada com peroxidase foi acrescentada nas placas, que foram incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, após nova lavagem, o cromógeno 0-fenileno-diamina foi aplicado às placas que foram incubadas na ausência de luz. A reação foi interrompida com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1M. A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA utilizando-se o comprimento de onda de 490 nM (SOFTmaxPro – versão 2.2.1). Os limites de detecção dos testes são padronizados como 10 pg/mL para o TNF-alfa e 12 pg/mL para ambos os receptores solúveis. Valores abaixo dos limites de detecção são assumidos como zero.

## 5.6 PROCEDIMENTOS

Os pacientes foram avaliados de forma consecutiva no período de abril de 2008 a janeiro de 2009, na unidade de internação, hospital dia e no Ambulatório de Transtorno Bipolar do HGIP-IPSEMG. Os pacientes que preenchessem os critérios de diagnóstico de TB e não se enquadrassem nos critérios de exclusão eram convidados a participarem do estudo.

Os pacientes foram entrevistados em sala disponível para consultas individuais. Cada avaliação durou entre uma hora e meia e duas horas e meia, dependendo do estado clínico do paciente. Após avaliação psiquiátrica e clínica, os pacientes eram submetidos à punção venosa, resguardando-se todos os critérios de assepsia. O material coletado era diretamente levado ao Laboratório de Imunofarmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais sob a responsabilidade do orientador da pesquisa para o processamento para a obtenção de plasma e congelamento a  $-20^{\circ}\text{C}$  até o momento da análise.

## 5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise descritiva de variáveis categóricas, as proporções foram calculadas e apresentadas. Verificamos se as variáveis contínuas possuíam distribuição normal através do teste Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas são apresentadas como médias, medianas, desvios-padrão e faixa de variação. Para a comparação de variáveis categóricas entre os dois grupos de sujeitos (pacientes e controles), realizamos o teste de  $\chi^2$  de Pearson ou o teste exato de Fisher. Na comparação de variáveis contínuas entre dois grupos (pacientes x controles), empregamos o teste  $t$  de Student e o teste  $U$  de Mann-Whitney em variáveis de distribuição paramétrica e não-paramétrica, respectivamente. Quando a variável contínua independente tinha 3 ou mais categorias (pacientes em mania x pacientes em eutimia x controles), utilizamos Kruskal-Wallis com correção de Dunn em variáveis de distribuição não-paramétrica e One-way ANOVA para variáveis de distribuição paramétrica. Utilizamos a correlação de Spearman para

avaliar as relações entre os níveis plasmáticos de TNF- alfa, sTNFR1, STNFR2, idade, tempo de doença e pontuação na YMRS e HDRS.

As análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 15.0, assim como Graphic Prism 4.0 para Windows. Um valor de p bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes. Os gráficos foram realizados utilizando o programa Graphic Prism 4.0 para Windows.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DE PACIENTES BIPOLARES

As características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes bipolares estão exibidas na tabela 2.

**Tabela 02. Características sócio-demográficas dos bipolares**

Característica	Pacientes (53)		Valor p
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	
<b>Gênero</b>			0,64†
Masculino	21	39,6	
Feminino	32	60,4	
<b>Idade (anos)</b>	47,83 (13,27)	47 (18-78)	0,07*
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>	9,42 (3,81)	11 (0-15)	<b>0,001†</b>

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

\* teste utilizado: não paramétrico Mann-Whitney

† teste do chi-quadrado de Pearson

Como mostrado na tabela 2, o grupo de bipolares apresenta idade média de 47,83 anos, com escolaridade de 9,42 anos. Havia mais mulheres do que homens, porém a diferença não foi estatisticamente significativa.

**Tabela 03. Características clínicas dos pacientes bipolares.**

Característica	Pacientes (N=53)	
	Frequência	Proporção (%)
<b>Episódio depressivo prévio</b>	41	77,4
<b>Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)</b>	11	20,8
<b>Dependência de Álcool</b>		
Atualmente usando a substância	3	5,7
Ao longo da vida	13	24,5
<b>Dependência de Tabaco</b>		
Atualmente usando a substância	18	34
Ao longo da vida	18	34
<b>Dependência de outras substâncias</b>		
Atualmente usando a substância	3	5,7
Ao longo da vida	3	5,7
<b>Psicose (na vida)</b>	29	54,7

Como se observa na tabela 3, 41 pacientes apresentaram episódios depressivos ao longo da vida, portanto 12 pacientes apresentaram somente episódios maníacos. A maioria dos pacientes (54,7%) apresentou algum tipo de sintoma psicótico durante a vida, o que ilustra a gravidade dos casos. De 13 pacientes dependentes de álcool (24,5% da amostra), 10 conseguiram se manter abstinentes durante o período da pesquisa. 34% da amostra é dependente de nicotina, e nenhum conseguiu interromper o uso.

Variáveis clínicas dos pacientes são apresentadas na tabela 4 na forma de média, desvio-padrão, mediana e faixa de variação.

**Tabela 04. Características clínicas dos pacientes bipolares**

Característica	Pacientes (N=53)	
	N ou Média ± DPM (idade)	Proporção (%) ou Mediana (faixa) (idade)
<b>Primeiro Episódio de Humor</b>	27,64 (10,5)	26 (13-57)
<b>Primeiro Episódio Depressivo</b>	27,48 (11,6)	24 (12-57)
<b>Primeiro Episódio Maníaco</b>	31,12 (11,12)	29 (13-57)
<b>Tempo de Evolução da Doença</b>	20,32 (12,47)	18 (0-48)
<b>Tempo de Evolução maior 10 anos</b>	42	79,2
<b>Tempo de Evolução maior 20 anos</b>	29	54,7
<b>Numero de Internações Hospitalares</b>	4,32 (3,42)	4 (0-13)

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

Como se observa na tabela 4, os pacientes apresentaram longo tempo de evolução da doença, com média de 20,32 anos. Quase 80% dos pacientes apresentaram mais de 10 anos de curso de doença. A média de internações hospitalares entre os pacientes foi de 4,32, o que sugere serem casos graves. Quatro pacientes (7,54 %) não definiram com precisão o primeiro episódio de humor, referindo que “há mais de 10 anos tenho esta doença”; nove (16,98%) não identificaram o primeiro episódio depressivo; doze (22,64%) nunca apresentaram episódios depressivos; seis (11,32%) não identificaram o primeiro episódio maníaco; dezesseis (30,18%) não afirmaram o número de internações hospitalares.

Comorbidades clínicas e história familiar de doenças psiquiátricas dos pacientes são apresentadas na tabela 5 sob a forma de frequência e proporção.

**Tabela 05. Comorbidades clínicas e histórico familiar dos pacientes bipolares**

Característica	Pacientes (53)		População Geral (proporção)
	Frequência	Proporção (%)	
<b>HAS</b>	13	24,5	22,3 a 43,9 (V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension, 2007)
<b>Diabetes Mellitus</b>	7	13,2	2,33 (Passos et al, 2005)
<b>Dislipidemia</b>	5	9,4	44 (Dalpino et al, 2006)
<b>Hipotireoidismo</b>	9	17	12,3 (Sichieri et al, 2007)
<b>História Familiar</b>	13	24,5	

Abreviações: HAS- hipertensão arterial sistêmica

Alguma comorbidade clínica foi apresentada por 41,5% dos pacientes. A prevalência de HAS foi semelhante a da população geral, e a de hipotireoidismo foi ligeiramente maior. A incidência de diabetes foi superior à da população geral. A proporção de dislipidemia entre os pacientes foi bem inferior à da população. Os dados foram obtidos pelo relato dos pacientes.

Onze (20,75%) pacientes apresentaram pelo menos 2 comorbidades clínicas. Entre os pacientes, 24,5% apresentaram parentes com algum transtorno psiquiátrico (esquizofrenia, TB ou psicose não identificada).

Medicamentos utilizados pelos pacientes são apresentados na tabela 6 sob a forma de frequência e proporção.

**Tabela 06. Medicamentos em uso pelos pacientes bipolares**

	N	Frequência	Dose média (mg/d)
<b>Carbonato de lítio</b>	27	50,9%	900
<b>Anticonvulsivantes</b>	34	64,2%	ácido valpróico (1105) carbamazepina (755,55) oxcarbazepina (900)
<b>Antipsicóticos Atípicos</b>	28	52,8%	risperidona (3,11) olanzapina (16,66)

Abreviações: N= número de pacientes

Vinte e sete pacientes (50,9%) estavam em uso de carbonato de lítio, cuja dose média era de 900mg/dia; 26 (49,05%) pacientes encontravam-se em uso de ácido valpróico, cuja dose média era de 1.105mg/d; 9 (16,98%) pacientes encontravam-se em uso de carbamazepina, cuja dose média era de 755,55mg/d; 1 paciente encontrava-se em uso de oxcarbazepina, cuja dose era de 900mg/d. Dois (3,7%) pacientes usavam 2 anticonvulsivantes; 14 (25,92%) pacientes estavam em uso de carbonato de lítio e anticonvulsivantes; 28 (52,8%) pacientes estavam em uso de antipsicóticos atípicos; 18 (33,96%) pacientes estavam em uso de risperidona, cuja dose média era de 3,11mg/d; 6 (11,32%) pacientes estavam em uso de olanzapina, cuja dose média era de 16,66mg/d; 1 paciente estava em uso de clozapina, na dose de 500mg/d; 1 paciente estava em uso de ziprazidona, na dose de 120mg/d; 2 pacientes estavam em uso de quetiapina, cuja dose média era de 400mg/d. 2 (3,7%) pacientes se submetiam a eletroconvulsoterapia.

## 6.2 COMPARAÇÃO DOS PACIENTES BIPOLARES NAS DISTINTAS FASES DA DOENÇA COM CONTROLES SAUDÁVEIS

A tabela 7 mostra comparativamente as características de gênero (variável categórica) dos grupos de pacientes com TB em episódio maníaco, eutímia e controles. A comparação das características sócio-demográficas, clínicas e escalas de intensidade de sintomas depressivos (HAM-D) e sintomas maníacos (YOUNG) (variáveis contínuas) entre grupos são demonstradas na tabela 7.

**Tabela 07. Comparação de gênero dos pacientes bipolares em episódio maníaco, eutímia e controles saudáveis (variável categórica)**

Característica	Controles ( N=38)		Mania (N=34)		Eutímia (N= 19)		Valor p*
	N	Proporção (%)	N	Proporção (%)	N	Proporção (%)	
<b>Gênero</b>							0,74*
Masculino	18	47,67	13	38,2	8	42,1	
Feminino	20	52,63	21	61,8	11	57,9	

Abreviações: N= número de pacientes \*teste qui-quadrado de Pearson

A amostra constituiu-se de 38 controles, 19 pacientes bipolares em eutímia e 34 pacientes bipolares em mania. Os pacientes em episódios de mania não diferiram de pacientes em eutímia e controles em relação ao gênero ( $p=0,74$ ).

Os pacientes em mania, em eutímia e controles não diferiram em relação à idade. Pacientes em mania relataram idades mais elevadas em relação a primeiro episódio de humor, primeiro episódio maníaco e primeiro episódio depressivo, e menor número de internações hospitalares, porém esses dados não atingiram diferença estatisticamente significativa. A escolaridade dos controles foi estatisticamente superior a dos bipolares em mania.

**Tabela 08. Comparação de variáveis sócio-demográficas, clínicas e escalas de intensidade de sintomas dos pacientes bipolares em episódio maníaco, eutímia e controles saudáveis (variáveis contínuas)**

Característica	Controles ( N=38)		Mania (N=34)		Eutímia (N= 19)		Valor p
	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	N ou Média ± DPM	Proporção (%) ou Mediana (faixa)	
<b>Idade (anos)</b>	42,9 (9,7)	45 (28-59)	49,59 (14,19)	46,5 (18-78)	44,5 (10,92)	48,5 (23-62)	0,45*
<b>Escolaridade (anos de estudo)</b>	12,53 (4,29)	14 (0-20)	8,91 (4,07)	8,5 (0-15)	10,39 (3,16)	11 (4-15)	<b>0,01*</b>
<b>Primeiro Episódio de Humor</b>	---	---	30,07 (11,45)	27 (16-57)	21,3 (7,43)	20,5 (12-37)	0,12††
<b>Primeiro Episódio Depressivo</b>	---	---	30,67 (12,22)	27 (16-57)	21,3 (7,43)	20,5 (12-37)	0,07†
<b>Primeiro Episódio Maníaco</b>	---	---	34,87 (11,44)	36 (16-57)	24,9 (7,79)	25 (13-42)	0,13†
<b>Tempo de Evolução da Doença</b>	---	---	19,53 (13,89)	23 (0-48)	20,2 (10,10)	18 (9-38)	0,49†
<b>Tempo de Evolução da Doença Maior 10 anos</b>	---	---	26	76,47	16	84,21	0,72 <sup>+</sup>
<b>Tempo de Evolução da Doença Maior 20 anos</b>	---	---	18	52,94	11	57,89	0,78 <sup>+</sup>
<b>Número de Internações Hospitalares</b>	---	---	3,6 (3,48)	3 (0-13)	5,4 (3,2)	5,5 (0-11)	0,12†
<b>HAM-D</b>	1,00 (1,54)	0 (0-5)	3,76 (4,59)	2,5 (0-19)	1,94 (1,83)	2 (0-5)	<b>0,01**</b>
<b>YOUNG</b>	0	0	28,5 (6,18)	27 (13-40)	1,28 (2,49)	0 (0-8)	<b>&lt;0,001*</b>

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

HAM-D: Escala de depressão de Hamilton

YOUNG: Escala de mania de YOUNG

\* teste de Kruskal-Wallis

\*\* One-way ANOVA

† teste de Mann-Whitney

†† teste t Student

<sup>+</sup> Teste exato de Fisher

Conforme esperado, os controles apresentaram escores de avaliação de escala de intensidade dos sintomas depressivos (HAM-D) entre 0 e 5, com mediana de 0 e escala de avaliação de mania (YOUNG) 0. Os pacientes em mania apresentaram escores de avaliação de escala de intensidade dos sintomas depressivos (HAM-D) entre 0 e 19, com mediana de 2,5 e escala de avaliação de mania (YOUNG) entre 13 e 40, com mediana 27. Os pacientes em eutímia apresentaram escores de avaliação de escala de intensidade dos sintomas depressivos (HAM-D)

entre 0 e 5, com mediana de 2 e escala de avaliação de mania (YOUNG) entre 0 e 8, com mediana 0.

Quatro (11,76%) pacientes em mania não identificaram o primeiro episódio de humor; nove (26,47%) não identificaram o primeiro episódio depressivo; sete (20,58%) nunca apresentaram episódios depressivos; cinco (14,7%) não identificaram o primeiro episódio maníaco; seis pacientes (17,64%) não identificaram o tempo de evolução da doença; dez (29,4%) não identificaram o número de internações hospitalares. Entre os pacientes em eutímia, todos os pacientes identificaram o primeiro episódio de humor e primeiro episódio depressivo; cinco (26,31%) nunca apresentaram episódios depressivos; um (5,26%) não identificou o primeiro episódio maníaco; dois pacientes (10,52%) não identificaram tempo de evolução da doença; seis (31,57%) não identificaram o número de internações hospitalares.

**Tabela 09. Comparação de comorbidades psiquiátricas e clínicas dos pacientes bipolares em episódio maníaco e em eutímia (variáveis categóricas)**

Característica	Mania (N=34)		Eutímia (N= 19)		Valor p
	Frequência	Proporção (%)	Frequência	Proporção (%)	
<b>Episódio(s) depressivo(s) prévio(s)</b>	27	79,4	14	73,7	0,73**
<b>TAG (atual)</b>	7	20,6	4	21,1	1,00**
<b>Dependência de Álcool</b>					
Atualmente em uso	2	5,9	1	5,3	1,00**
Ao longo da vida	9	26,5	4	21,1	0,74**
<b>Dependência de Outras Substâncias</b>					
Atualmente em uso	2	5,9	1	5,3	1,00**
Ao longo da vida	2	5,9	1	5,3	1,00**
<b>Dependência de Tabaco</b>					
Atualmente em uso	9	26,5	9	47,4	0,14**
Ao longo da vida	9	26,5	9	47,4	0,14**
<b>Psicose (na vida)</b>	17	50	12	63,2	0,40**
<b>HAS</b>	8	23,5	5	26,3	1,00**
<b>Diabetes Mellitus</b>	4	11,8	3	15,8	0,69**
<b>Dislipidemia</b>	1	2,9	4	21,1	0,05**
<b>Hipotireoidismo</b>	7	20,6	2	10,5	0,46**

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

TAG- transtorno de ansiedade generalizada

HAS- hipertensão arterial sistêmica

\* teste qui-quadrado de Pearson

\*\* teste exato de Fisher

Pacientes bipolares em mania e eutímia não diferiram em relação a episódios depressivos prévios, dependência de álcool, substâncias ou tabaco, transtorno de ansiedade generalizada, sintomas psicóticos ou parâmetros clínicos.

### 6.3 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE TNF-ALFA, sTNFR1 E sTNFR2

As avaliações plasmáticas de TNF-alfa e os receptores solúveis são apresentados na tabela 10 e 11 sob a forma de média, desvio-padrão, mediana e faixa de variação.

**Tabela 10. Comparação dos níveis plasmáticos de TNF-alfa, sTNFR1 e sTNFR2 entre pacientes bipolares e controles saudáveis**

Fatores	Controles ( N=38)		Pacientes (N=53)		Valor p
	Média ± DPM	Mediana (faixa)	Média ± DPM	Mediana (faixa)	
<b>sTNFR1(pg/mL)</b>	791,32 (440,30)	665,08 (207,78- 2618,08)	1662,14 (1159,57)	1434,88 (253,60- 6060,00)	< <b>0,001*</b>
<b>sTNFR2(pg/mL)</b>	1667,40 (483,61)	1553,49 (938,92 – 3147,78)	1780,61 (683,82)	1611 (652,24- 4601,20)	0,48*
<b>TNF (pg/mL)</b>	232,61 (481,70)	39,12 (0-2139)	320,61 (735,26)	41,36 (0-3281)	< 0,97*

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

\*Teste utilizado (não-paramétrico): Mann-Whitney

**Tabela 11. Comparação dos níveis plasmáticos de TNF-alfa, sTNFR1 e sTNFR2 entre pacientes bipolares em episódio maníaco, em eutímia e controles saudáveis**

Fatores	Controles ( N=38)		Mania (N=34)		Eutímia (N= 19)		Valor p
	Média ± DPM	Mediana (faixa)	Média ± DPM	Mediana (faixa)	Média ± DPM	Mediana (faixa)	
<b>sTNFR1(pg/mL)</b>	791,32 (440,30)	665,08 (207,78- 2618,08)	1837,95 (1363,0 9)*	1577,10 (253,60 – 6060,00)	1347,56 (561,46) **	1229,76 (558,72 – 2786,36)	< <b>0,001*</b> < <b>0,01**</b>
<b>sTNFR2(pg/mL)</b>	1667,40 (483,61)	1553,49 (938,92 – 3147,78)	1872,62 (800,26)	1778,26 (652,24 – 4608,20)	1615,96 (363,56)	1579,68 (1083,76 – 2365,00)	0,41
<b>TNF (pg/mL)</b>	232,61 (481,70)	39,12 (0-2139)	405,43 (897,98)	33,08 (0 – 3281,00)	168,82 (213,31)	57,66 (0 – 603,47)	0,88

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

teste não-paramétrico: Kruskal-Wallis

Gráfico 01. Comparação dos níveis plasmáticos de TNF-alfa (pg/mL) de controles com pacientes bipolares em mania e eutímia

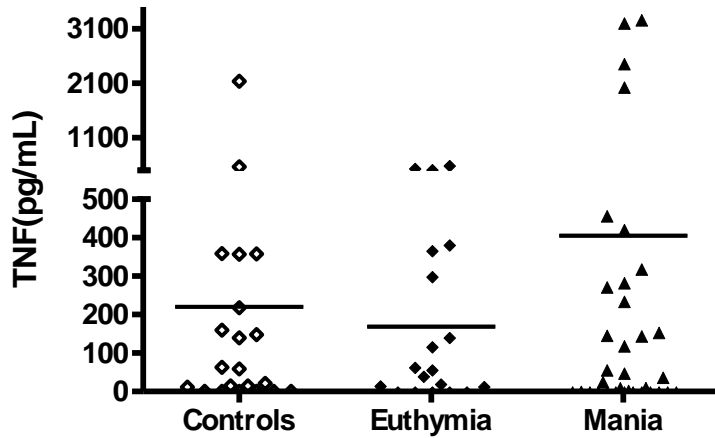
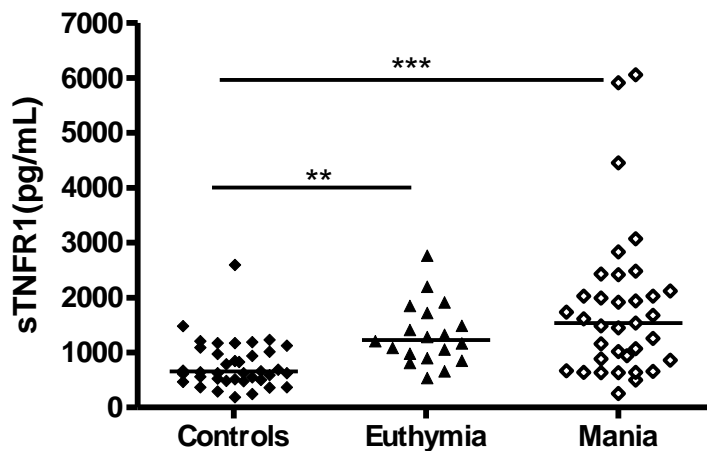


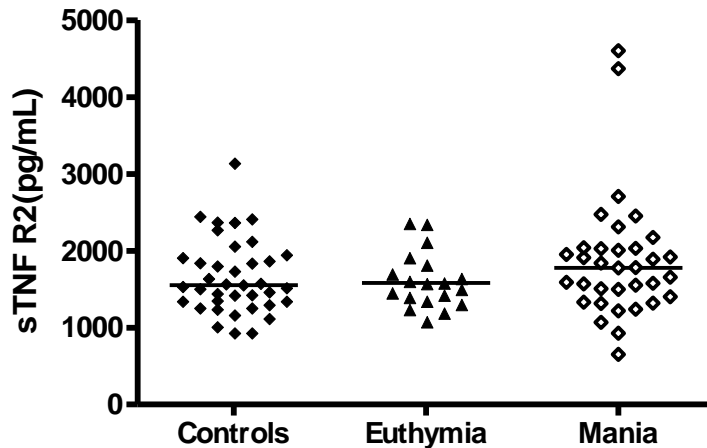
Gráfico 02. Comparação dos níveis plasmáticos de sTNFR1 (pg/mL) de controles com pacientes bipolares em mania e eutímia



\*\*  $p < 0.01$ , Kruskal-Wallis with Dunn's post test.

\*\*\*  $p < 0.001$ , Kruskal-Wallis with Dunn's post test.

**Gráfico 03. Comparação dos níveis plasmáticos de sTNFR2 (pg/mL) de controles com pacientes bipolares em mania e eutímia:**



Os níveis plasmáticos de TNF- alfa são mostrados no gráfico 1. Não houve diferenças entre os níveis de TNF- alfa entre os pacientes bipolares e controles, mesmo quando comparamos os pacientes em mania x eutímia x controles saudáveis.

Os níveis plasmáticos de sTNFR1 e sTNFR2 são mostrados nos gráficos 2 e 3, respectivamente. Os pacientes bipolares tiveram níveis de sTNFR1 maiores do que os controles ( $p < 0,001$ ). Os níveis de sTNFR2 não diferiram significativamente em relação a bipolares e controles. Os pacientes bipolares em mania e eutímia tiveram níveis de sTNFR1 superiores aos controles, com uma diferença maior para os pacientes em mania ( $p < 0,001$  e  $p < 0,01$ , respectivamente). Os níveis de sTNFR1 em bipolares em mania foram maiores do que em eutímia, porém sem significância estatística. Os pacientes em mania tiveram níveis de sTNFR2 superiores aos dos bipolares eutímicos e controles, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa.

As tabelas 12, 13 e 14 comparam os níveis de TNF, sTNFR1 e sTNFR2 com variáveis clínicas, sócio- demográficas e uso de medicações.

**Tabela 12. Comparação dos níveis plasmáticos de TNF em pacientes bipolares categorizados conforme variáveis clínicas e sócio-demográficas e o uso de medicamentos:**

	Pacientes (N=53)		Valor p*
	Não	Sim	
<b>História Familiar</b>			0,97
N	40	13	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	323,13 (792)	312,86 (548)	
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>			0,86
N	40	13	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	330,82 (789)	289,18 (560)	
<b>Diabetes Mellitus</b>			0,33
N	46	7	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	250,65 (598)	780,30 (1309)	
<b>Hipercolesterolemia</b>			0,44
N	48	5	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	345,89 (767)	77,91 (162)	
<b>Hipotireoidismo</b>			0,19
N	44	9	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	210,28 (483)	860,02 (1365)	
<b>Dependência de álcool pregresso</b>			0,91
N	40	13	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	326,76 (690)	301,70 (88)	
<b>Dependência de álcool atual</b>			0,50
N	50	3	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	337,55 (735)	38,22 (33)	
<b>Dependência de substâncias pregresso</b>			0,55
N	50	3	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	335,58 (754)	71,10 (73)	
<b>Dependência de substâncias atual</b>			0,55
N	50	3	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	335,58 (754)	71,10 (73)	
<b>Dependência de tabaco pregresso</b>			0,11
N	35	18	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	409,06 (884)	148,62 (203)	
<b>Dependência de tabaco atual</b>			0,05
N	35	18	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	425,12 (882)	117,39 (170)	
<b>Presença de TAG</b>			0,49
N	42	11	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	356,91 (818)	182,00 (189)	
<b>Carbonato de lítio</b>			0,58
N	26	27	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	379,03 (840)	265,31 (629)	
<b>Anticonvulsivantes</b>			0,89
N	19	34	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	141,94 (187)	420,46 (896)	
<b>Antipsicóticos Atípicos</b>			0,97
N	25	28	
TNF (pg/mL) Média ± DPM	325,84 (791)	318,35 (720)	

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

\*Teste utilizado: teste t

**Tabela 13. Comparação dos níveis plasmáticos de sTNFR1 em pacientes bipolares categorizados conforme variáveis clínicas e sócio-demográficas e o uso de medicamentos:**

	Pacientes (N=53)		Valor p
	Não	Sim	
<b>História Familiar</b>			0,32*
N	40	13	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	438,33 (314)	345,40 (191)	
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>			0,43*
N	40	13	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	412,38 (311)	425,26 (220)	
<b>Diabetes Mellitus</b>			0,49*
N	46	7	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	395,14 (258)	549,60 (452)	
<b>Hipercolesterolemia</b>			0,11*
N	48	5	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	431,72 (299)	260,19 (82)	
<b>Hipotireoidismo</b>			0,11*
N	44	9	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	365,87 (190)	658,37 (521)	
<b>Dependência de álcool progresso</b>			0,97*
N	40	13	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	408,43 (269)	327,90 (92)	
<b>Dependência de álcool atual</b>			0,81*
N	50	3	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	420,79 (297)	327,90 (92)	
<b>Dependência de substâncias progresso</b>			0,62*
N	50	3	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	416,50 (269)	399,35 (97)	
<b>Dependência de substâncias atual</b>			0,62*
N	50	3	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	416,50 (269)	399,35 (97)	
<b>Dependência de tabaco progresso</b>			0,75*
N	35	18	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	428,35 (334)	390,22 (181)	
<b>Dependência de tabaco atual</b>			0,59*
N	35	18	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	424,35 (334)	398,39 (182)	
<b>Presença de TAG</b>			0,06†
N	42	11	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	454,02 (308)	268,61 (132)	
<b>Carbonato de lítio</b>			0,99*
N	26	27	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	427,17 (315)	404,34 (269)	
<b>Anticonvulsivantes</b>			0,16*
N	19	34	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	324,61 (159)	466,35 (333)	
<b>Antipsicóticos Atípicos</b>			0,21*
N	25	28	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	438,33 (314)	345,40 (190)	

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

Teste utilizado: \*teste Mann-Whitney

† Teste T

**Tabela 14. Comparação dos níveis plasmáticos de sTNFR2 em pacientes bipolares categorizados conforme variáveis clínicas e sócio-demográficas e o uso de medicamentos:**

	Pacientes (N=53)		Valor p
	Não	Sim	
<b>História Familiar</b>			0,65*
N	40	13	
sTNFR2 (pg/mL) Média ± DPM	452,72 (187)	421,86 (105)	
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>			0,30†
N	40	13	
sTNFR2 (pg/mL) Média ± DPM	431,24 (184)	487,97 (116)	
<b>Diabetes Mellitus</b>			0,51*
N	46	7	
sTNFR2 (pg/mL) Média ± DPM	432,93 (148)	525,42 (283)	
<b>Hipercolesterolemia</b>			0,26*
N	48	5	
sTNFR2 (pg/mL) Média ± DPM	453,84 (176)	361,79 (76)	
<b>Hipotireoidismo</b>			0,44*
N	44	9	
sTNFR2 (pg/mL) Média ± DPM	421,76 (107)	562,45 (331)	
<b>Dependência de álcool progresso</b>			0,80*
N	40	13	
sTNFR2 (pg/mL) Média ± DPM	438,25 (159)	466,40 (209)	
<b>Dependência de álcool atual</b>			0,65*
N	50	3	
sTNFR2 (pg/mL) Média ± DPM	447,98 (175)	398,03 (53)	
<b>Dependência de substâncias progresso</b>			0,76*
N	50	3	
sTNFR1 (pg/mL) Média ± DPM	445,63 (175)	466,40 (209)	
<b>Dependência de substâncias atual</b>			0,76*
N	50	3	
sTNFR2 (pg/mL) Média ± DPM	445,63 (175)	466,40 (209)	
<b>Dependência de tabaco progresso</b>			0,51*
N	35	18	
sTNFR2 (pg/mL) Média ± DPM	444,78 (197)	445,87 (109)	
<b>Dependência de tabaco atual</b>			0,39*
N	35	18	
sTNFR2 (pg/mL) Média ± DPM	4242,58 (197)	450,16 (109)	
<b>Presença de TAG</b>			0,78*
N	42	11	
sTNFR2 (pg/mL) Média ± DPM	453,37 (188)	413,81 (76)	
<b>Carbonato de lítio</b>			0,94*
N	26	27	
sTNFR2 (pg/mL) Média ± DPM	446,89 (182)	443,48 (163)	
<b>Anticonvulsivantes</b>			0,10*
N	19	34	
sTNFR2 (pg/mL) Média ± DPM	393,64 (91)	473,94 (197)	
<b>Antipsicóticos Atípicos</b>			0,84*
N	25	28	
sTNFR2 (pg/mL) Média ± DPM	452,72 (187)	421,86 (105)	

Abreviações: N= número de pacientes; DPM= desvio-padrão da média

Teste utilizado: \*teste Mann-Whitney

† Teste T

Não há alterações estatisticamente significativas dos níveis de TNF e seus receptores solúveis quando se compararam variáveis como história familiar, presença das comorbidades mais frequentes e medicações em uso.

A tabela 15 mostra as correlações entre TNF e variáveis contínuas. Usamos a correlação de Pearson, pois os dados tiveram distribuição paramétrica.

**Tabela 15. Correlações de TNF-alfa**

Variável	Coefficiente de correlação	Valor de p	n
YOUNG	0,223	0,109	53
HAMILTON	-0,107	0,446	53
Idade	0,271	0,050	53
Escolaridade	-0,021	0,882	52
Número de tentativas de auto-extermínio	-0,080	0,571	53
Número de internações psiquiátricas	-0,090	0,597	37
Tempo de Evolução	-0,146	0,327	47

As tabela 16 e 17 mostram as correlações entre sTNFR1, sTNFR2 e as variáveis contínuas. Como a distribuição foi não-paramétrica, utilizamos a correlação de Spearman.

**Tabela 16. Correlações de sTNFR1**

Variável	Coefficiente de correlação	Valor de p	n
YOUNG	0,236	0,089	53
HAMILTON	-0,177	0,205	53
Idade	0,255	0,065	53
Escolaridade	0,021	0,883	52
Número de tentativas de auto-extermínio	0,040	0,774	53
Número de internações psiquiátricas	0,070	0,682	37
Tempo de Evolução	<b>0,364*</b>	<b>0,014</b>	45
TNF- alfa	<b>0,367**</b>	<b>0,007</b>	53
sTNFR2	<b>0,702**</b>	<b>0,000</b>	53

\* p< 0,05    \*\*p<0,01

**Tabela 17. Correlações de sTNFR2**

<b>Variável</b>	<b>Coefficiente de correlação</b>	<b>Valor de p</b>	<b>n</b>
YOUNG	0,071	0,614	53
HAMILTON	0,073	0,605	53
Idade	<b>0,505**</b>	<b>0,000</b>	53
Escolaridade	0,045	0,751	52
Número de tentativas de auto-extermínio	0,057	0,683	53
Número de internações psiquiátricas	0,065	0,701	37
Tempo de Evolução	<b>0,414**</b>	<b>0,005</b>	45
TNF- alfa	<b>0,364**</b>	<b>0,007</b>	53
sTNFR1	<b>0,702**</b>	<b>0,000</b>	53

\*  $p < 0,05$     \*\* $p < 0,01$

Os níveis de TNF-alfa não se correlacionaram de forma significativa com as variáveis contínuas, a não ser com seus receptores solúveis. Apresentaram uma tendência ( $p=0,05$ ) a aumentarem com a idade. Os níveis de TNF- alfa, sTNFR1 e sTNFR2 se correlacionaram positivamente ( $p < 0,001$ ). Os níveis de sTNFR1 e sTNFR2 não se correlacionaram significativamente com a gravidade dos sintomas maníacos ou depressivos, escolaridade, número de internações psiquiátricas ou de tentativas de auto-extermínio. Os níveis de sTNFR1 se correlacionaram positivamente com o tempo de evolução ( $p=0,014$ ). Os níveis de sTNFR2 se correlacionaram positivamente com a idade e o tempo de evolução ( $p < 0,001$ ).

## 7- DISCUSSÃO

Avaliamos neste trabalho 53 pacientes com TB tipo I, e 38 controles saudáveis. Havia 34 pacientes em mania e 19 em eutimia. Os bipolares estavam em acompanhamento pelo Serviço de Psiquiatria do IPSEMG, no ambulatório de Transtorno Bipolar, internados no Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP) ou em regime de semi-internação no hospital-dia. O ambulatório de Transtorno Bipolar do IPSEMG foi fundado há 6 anos pelo Dr. Fernando Neves, nele se tratam cerca de 60 pacientes e está há dois anos sob minha coordenação. Nosso objetivo foi avaliar os níveis plasmáticos de TNF-alfa e seus receptores solúveis (sTNFR1 e sTNFR2) em pacientes com TB tipo 1 em mania e eutimia, comparando-os com o grupo controle.

Entre os pacientes, 41,5% apresentaram alguma doença clínica concomitante, em taxas correspondentes à literatura para comorbidades em bipolares (BEYER et al, 2005; GUO et al, 2008). As principais comorbidades foram HAS (24,5%), hipotireoidismo (17%), DM (13,2%) e hipercolesterolemia (9,4%). Os bipolares apresentaram taxas bem mais baixas de dislipidemia do que a população brasileira (44%) (DALPINO et al, 2006). Porém, é provável que esse dado não reproduza a realidade, pois os níveis de colesterol e triglicérides não foram mensurados. A informação sobre a presença ou não de dislipidemia foi fornecida pelos pacientes, portanto aqueles que não sabiam serem portadores de dislipidemia não foram computados. A frequência de HAS observada foi semelhante a da população brasileira (entre 22,3 e 43,9%), (V Brazilian Guidelines em Arterial Hypertension, 2007).

A incidência de diabetes mellitus entre os pacientes foi de 13,2%, frequência superior a da população brasileira, estimada em 2,33% (PASSOS et al, 2005). A prevalência de diabetes tipo 2 em bipolares têm sido apontada como até três vezes superior a da população geral (McINTYRE et al, 2005). Alguns fatores apontados como predisponentes são a inatividade física e o aumento do apetite provocado por psicotrópicos, como os antipsicóticos atípicos e os estabilizadores do humor, levando a aumento do índice de massa corporal (IMC) (ELKIS et al, 2008; GUO et al, 2006; MORRIS e MOHAMMED, 2005; TAYLOR e MACQUEEN, 2005 ). Regenold et al. (2002) revisaram prontuários de 243 pacientes com TB, transtorno depressivo e esquizofrenia, e concluíram que o IMC foi o único fator preditivo para o diagnóstico de diabetes nessa amostra. A diabetes mellitus é um dos componentes da síndrome metabólica, além da

obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial. A maior frequência de síndrome metabólica nos bipolares (TEIXEIRA et al, 2007; VAN WINKEL et al, 2008) está associada a consequente elevação de morbidade e mortalidade por eventos cardiovasculares (TAYLOR e MACQUEEN, 2005, FAGIOLINI ET AL, 2008).

Os pacientes apresentaram uma frequência de hipotireoidismo de 17%, elevada em relação à da população brasileira, 12,3% (SICHERI et al, 2007). A prevalência de hipotireoidismo clínico e subclínico em usuários de lítio é estimada em 8 a 19% e 23%, respectivamente (KLEINER et al, 1999). Mesmo em pacientes bipolares não expostos ao lítio, o achado de anticorpos antiperoxidase (TPO- Abs) é mais frequente (KUPKA et al, 2002). A presença de hipotireoidismo clínico e sub-clínico em pacientes bipolares está associado a maior tendência de ciclagem rápida (KUPKA et al, 2003) e comprometimento na qualidade de vida dos pacientes (HAJEK et al, 2005), além de pior resposta ao tratamento medicamentoso (FAGIOLINI et al, 2006).

As taxas de comorbidades psiquiátricas em nossa amostra de bipolares foram semelhantes aos observados na literatura (FAJUTRAO et al, 2009; KRISNHAN, 2005), com 73,58% dos pacientes apresentando algum tipo de comorbidade psiquiátrica ao longo da vida e 49,05% dos pacientes apresentando comorbidade psiquiátrica atual. Uma frequência de 20,8% entre nossos pacientes bipolares apresentavam diagnóstico de transtorno de ansiedade generalizada (TAG), 5,7% de dependência de álcool e outras substâncias, e 34% de dependência de tabaco. Os grupos de bipolares em mania e eutímia não diferiram em relação a presença de comorbidades clínicas ou psiquiátricas. A comorbidade do TB com outros transtornos psiquiátricos e doenças clínicas está associada a pior evolução, pior resposta ao tratamento e maior tendência a comportamento suicida (MORENO et al, 2008, NEVES et al, 2009).

Dois estudos anteriores investigaram o TNF- alfa e seus receptores solúveis em pacientes bipolares. Contudo, os autores não avaliaram especificamente um subgrupo de bipolares, incluindo-os em um grupo de transtornos afetivos (HIMMERICH et al, 2005) ou de transtornos psiquiátricos em geral (HAACK et al, 1999). Este é o primeiro estudo que avaliou os níveis plasmáticos de TNF-alfa e seus receptores solúveis em uma amostra definida de pacientes com TB. Encontramos níveis significativamente aumentados de sTNFR1 nos pacientes bipolares em relação aos controles, sendo que esse aumento foi mais proeminente no grupo em mania. Os níveis de TNF-alfa e sTNFR2 não tiveram alterações significativas. Os níveis de sTNFR1 e

sTNFR2 se correlacionaram com a duração do transtorno, e os níveis de sTNFR2 também com a idade. Porém, não se correlacionaram com a gravidade dos sintomas ou com a gravidade do transtorno, estimada pelo número de internações e de tentativas de auto-extermínio.

Apesar do nosso trabalho contrastar com estudos prévios mostrando níveis de TNF-alfa elevados em bipolares (KAUER-SANT'ANNA et al, 2009, O'BRIEN et al, 2006, ORTIZ-DOMÍNGUEZ et al, 2007, KIM et al, 2007), nossos resultados reforçam o conceito de um estado pró-inflamatório em bipolares, principalmente na fase de mania. Cabe lembrar que o TNF-alfa é uma molécula com meia-vida curta, mais instável do que seus receptores solúveis (KRONFOL, 2000). TNF-alfa é produzido em níveis baixos em tecidos periféricos e é degradado logo após sua liberação. Como o TNF-alfa induz a liberação dos sTNFRs, sua concentração plasmática pode refletir a atividade de TNF-alfa mesmo quando este não é mensurável. Há evidências consideráveis sugerindo que sTNFR1 e sTNFR2 podem ser melhores marcadores da atividade do TNF-alfa do que o próprio, sendo usados como marcadores de atividade inflamatória em patologias como pancreatite (PAPACHRISTOU ET AL, 2005) e sepse (FROON ET AL, 1994). Os sTNFRs têm sido usados ainda como marcadores inflamatórios em pacientes com diversos transtornos neuro-psiquiátricos, tendo sido encontrados em níveis aumentados em pacientes com esquizofrenia (COELHO ET AL, 2008), transtorno depressivo maior (GRASSI-OLIVEIRA ET AL, 2009) e doença de Parkinson (SCALZO ET AL, 2009).

Houveram pacientes em mania com níveis plasmáticos muito superiores à mediana (*outliers*). Foram quatro pacientes com níveis altos de TNF-alfa, três de sTNFR1 e dois de sTNFR2. Não foram os mesmos sujeitos. Fizemos análises secundárias dos níveis plasmáticos de TNF- alfa, sTNFR1 e sTNFR2 excluindo os *outliers*, e não encontramos diferença nas avaliações estatísticas.

Algumas questões se impõem frente a vários estudos recentes, mostrando um estado pró-inflamatório no TB e outras doenças neuro-psiquiátricas. Uma delas é se o estado pró-inflamatório, representado no nosso estudo pela elevação dos níveis de sTNFR1, é um fator predisponente para a manifestação do TB, uma consequência deste ou ambas as hipóteses, num processo circular, de retro-alimentação.

Nossos resultados reforçam a segunda hipótese. Encontramos correlação positiva de sTNFR2 com idade e tempo de doença, e de sTNFR1 com o tempo de doença. Sabe-se que o idoso tende a apresentar um estado pró-inflamatório, um fenômeno que tem sido chamado de

*inflammaging*, e estudos recentes com centenários têm sugerido que uma boa saúde é mantida na velhice em boa parte graças a eficiência de mecanismos anti-inflamatórios compensatórios (FRANCESCHI et al, 2007). Citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa e IL-6 tendem a aumentar com a idade (BRUUNSGAARD et al, 2001). Porém, os níveis de sTNFR1 aumentaram com o tempo de doença, mas não com a idade, sugerindo que sua correlação com o tempo de doença não se deve ao fator idade.

Kauer-Sant'anna et al (2009), compararam os níveis de TNF-alfa em 30 pacientes com TB em fase inicial, com menos de 3 anos após a primeira crise de mania, 30 pacientes com TB em fase tardia, com mais de 10 anos de evolução, e 60 controles. Os níveis de TNF-alfa estavam aumentados nos dois grupos de bipolares, porém de forma mais proeminente nos pacientes em fase tardia.

Parece, portanto, que há um efeito cumulativo pró-inflamatório nos pacientes com TB, tendendo a ficar mais evidente com o aumento do tempo de doença. Isso sugere que o aumento de atividade de TNF-alfa é consequência da evolução do transtorno, e não causa. Porém, as concentrações plasmáticas de TNF-alfa e seus receptores solúveis não se associaram a fatores que indicam gravidade do TB, como a pontuação nas escala de YOUNG, número de internações psiquiátricas e de tentativas de auto-extermínio.

Uma outra questão é se esse aumento de produção de TNF-alfa ocorre em nível periférico ou no SNC, onde ele pode ser produzido por astrócitos e micróglia (KRONFOL et al, 2000), com aumento secundário na concentração plasmática dos receptores solúveis. RAO et al, 2010, fizeram uma avaliação *postmortem* do córtex pré-frontal de 10 pacientes bipolares, comparando-os com controles, encontrando sinais de citotoxicidade e neuro-inflamação, principalmente sinais de ativação da cascata IL-R. Porém, não houve aumento de RNAm de TNF-alfa nesta região, sugerindo que sua produção não estava aumentada nesta área em bipolares. Além disso, o TNF-alfa é produzido predominantemente por macrófagos e linfócitos T (BRADLEY, 2008). Portanto, o mais provável é que esse aumento da produção de TNF-alfa em bipolares ocorra em nível periférico.

Qual seria o mecanismo fisiopatológico para o aumento da atividade de TNF-alfa em bipolares? Pacientes com TB têm uma hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), mesmo em eutimia (WATSON et al, 2004). Alterações neuro-endócrinas podem influenciar a produção de citocinas pelo sistema imune. Apesar de concentrações altas de

corticóides serem imunossupressoras, a produção de corticosteróides, em especial cortisol, o resultado final da ativação do eixo HHA, estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-alfa. Vários neuro-transmissores, como acetilcolina, noradrenalina e dopamina, podem agir no hipotálamo, estimulando a produção de CRH (hormônio liberador de corticotrofina), aumentando a produção de cortisol e atuando no sistema imune (SCHIEPERS et al, 2005). Outros fatores que podem interferir na produção periférica de citocinas é o sistema nervoso autônomo e estresse através de alteração nos níveis de neuro-transmissores e no eixo HHA (O'CONNOR et al, 2000). Porém, as citocinas pró-inflamatórias também são potentes estimuladoras do eixo HHA, além de inibirem o *feedback* negativo exercido pelos corticosteróides sobre o eixo HHA, levando a sua desregulação (SCHIEPERS et al, 2005). Há uma teia de influências neuro-químicas, imunes e hormonais, que parece propiciar esse estado pró-inflamatório.

Quais as conseqüências desse cumulativo aumento da atividade de TNF-alfa em bipolares? Há forte associação entre TB não tratado e aumento de mortalidade por doenças cardiovasculares e cérebro-vasculares (ANGST et al, 2002; KUPFER, 2005). Um dos fatores responsável por essa comorbidade poderia ser o aumento de citocinas pró- inflamatórias, principalmente o TNF-alfa, que é fator causal no desenvolvimento e progressão da arteriosclerose (EVANS et al, 2005).

Além disso, a ocupação do receptor celular TNFR1 pelo TNF-alfa ativa uma cascata que em células diferentes pode levar a sobrevivência, proliferação, diferenciação ou apoptose. Nos neurônios e micróglia, TNF-alfa induz apoptose quando se liga a TNFR1 (BRIETZKE et al, 2008). Essa ação neurotóxica pode estar relacionada às alterações neuro-anatômicas encontradas em pacientes com TB, como alterações na neuroplasticidade e na sobrevivência neuronal (SCHLOESSER et al, 2007), aumento do terceiro e quarto ventrículos (SOARES et al, 2005), redução da substância cinzenta em hipocampo e cerebelo (MOORHEAD et al, 2007) e redução de volume em algumas áreas do córtex pré- frontal (BLUMBERG et al, 2006; SOARES et al, 2005). Pode ainda estar associada aos déficits cognitivos encontrados em pacientes bipolares, mesmo em fase de eutimia (ROBINSON et al, 2006).

Porém, o TNF-alfa pode também regular sua própria habilidade em induzir morte celular, através da indução de NF- $\kappa$ B (BRIETZKE et al, 2008). Pode ainda atuar como agente neuroprotetor, diminuindo a produção de óxido nítrico e radicais livres, alterando a

neurotransmissão de aminoácidos excitatórios, mantendo a homeostase do cálcio neuronal e induzindo a expressão de vários fatores neurotróficos, incluindo BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) (FINGIEL, 2008). É hipotetizado que, na presença de estados inflamatórios, a presença de BDNF e NGF pode limitar as lesões cerebrais causadas pelo sistema imune (BRIETZKE et al, 2008). Em trabalho recém-publicado, descrevemos o achado de níveis plasmáticos aumentados de BDNF em pacientes com TB (Barbosa et al., 2010). É possível que o TNF-alfa tenha efeitos benéficos ou danosos aos neurônios em função do nível de sua expressão, da extensão da ativação microglial, da região cerebral afetada e das outras substâncias presentes (FINGIEL, 2008).

Há algumas limitações em nosso estudo. Uma delas é a não inclusão de pacientes bipolares em fase depressiva, que também tem sido associada a um estado pró-inflamatório, porém ainda em poucos trabalhos (GOLDSTEIN ET AL, 2009). A maioria dos pacientes em nosso estudo tem um longo período de evolução do transtorno, portanto os resultados podem não ser correspondentes em pacientes no início da doença. Todos os pacientes estavam medicados, com estabilizadores do humor e/ou antipsicóticos, e o papel desses fármacos nos parâmetros inflamatórios é incerto (HIMMERICH et al, 2005). Cabe lembrar, porém, que não foram detectadas alterações nos níveis de TNF-alfa e seus receptores solúveis ao se comparar pacientes utilizando os distintos estabilizadores do humor ou antipsicóticos. A obesidade está associada a níveis plasmáticos aumentados de sTNFR1 e sTNFR2 (HAUNER et al, 1998). Como não mensuramos o IMC (Índice de Massa Corporal) em nosso estudo, uma maior frequência de obesidade em bipolares pode ter sido um fator confundidor. Porém, Himmerich et al (2008) não encontraram relações significativas entre obesidade e níveis de TNF-alfa em pacientes com transtorno depressivo. Um estado pró-inflamatório, com aumento dos níveis plasmáticos de sTNFR1, foi associado com sintomas de transtorno do estresse pós-traumático (TSPT) (GRASSI-OLIVEIRA et al, 2009), o que também poderia ser um fator confundidor e não foi avaliado em nosso estudo.

Nery et al (2008) acrescentaram celecoxibe, um antiinflamatório, ao tratamento de pacientes bipolares em fase depressiva ou mista, e observaram uma melhora mais rápida nestes pacientes. Estudos futuros podem mostrar se o uso de antiinflamatórios pode ser útil na terapêutica de pacientes bipolares, em todos ou em um sub-grupo com níveis mais aumentados de fatores inflamatórios. Uma outra perspectiva para o futuro é um estudo longitudinal, em que

os mesmos pacientes possam ser acompanhados em várias fases da doença, com um controle de variáveis como IMC e sintomas de TSPT.

## **8- CONCLUSÃO:**

Pacientes com TB em fase avançada apresentam um estado pró-inflamatório, que se acentua com o tempo de evolução.

## 9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ADERKA D. The Potential Biological and Clinical Significance of the Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors. **Cytokine & Growth Factor Reviews**. 1996; 7: 231-240.
- ANGST F, STASSEN H, CLAYTON P, ANGST J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. **J Affect Disord**. 2002;68:167–81.
- AMORIM P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Rev Bras Psiquiatr**. 2000; 22(3):106-15.
- BALAKUMAR P, SINGH M. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  in heart failure: future directions. **Pharmacol Toxicol**. 2006; 99: 391–7.
- BARBOSA IG, HUGUET RB, NEVES FS, BAUER ME, TEIXEIRA AL. Imunologia do Transtorno Bipolar. **J Bras Psiquiatr**. 2009;58(1):52-9.
- BARBOSA IG, HUGUET RB, MENDONÇA VA, NEVES FS, REIS HJ, BAUER ME, JANKA Z, PALOTÁS A, TEIXEIRA AL. Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long term bipolar disorder. **Neuroscience Letters**. 2010; 475; 95-8.
- BELMAKER RH. Bipolar disorder. **N Engl J Med**. 2004; 351(5): 476-86.
- BENAZZI F. Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management. **CNS Drugs**. 2007; 21(9): 727-40.
- BEYER J, KUCHIBHATLA M, GERSING K, KRISHNAN KR. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. **Neuropsychopharmacology**. 2005; 30(2):401-4.
- BLUMBERG H, KRYSTAL J, BANSAL R, MARTIN A, DZIURA J, DURKIN K, et al. Age, rapid-cycling and pharmacotherapy effects on ventral prefrontal cortex in bipolar disorder: a cross-sectional study. **Biol Psychiatry**. 2006;59:611–8.
- BRADLEY JR. TNF-mediated inflammatory disease. **J Pathol**. 2008; 214: 149-160.
- V BRAZILIAN GUIDELINES IN ARTERIAL HYPERTENSION. Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC, Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH, Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN. **Arq Bras Cardiol**. 2007; 89(3) e24-79.
- BRIETZKE E, KAPCZINSKI F. TNF-alfa as a molecular target in bipolar disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**. 2008; 32; 1355-61.
- BRIETZKE E, STERTZ L, FERNANDES B, KAUER-SANT'ANNA M, MASCARENHAS M, VARGAS AE, CHIES JA, KAPCZINSKI F. Comparison of cytokine

- levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder, **J Affect Disord.** 2009;116(3):214-7.
- BROWN ES, CHANDLER PA. Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. **Prim Care Companion J Clin Psychiatry.** 2001; 3 (1) 171-21.
- BRUUNSGAARD H, PEDERSEN M, PEDERSEN BK. Aging and proinflammatory cytokines. **Curr Opin Hematol.** 2001;8:131–136.
- BYER LJ. An evidence-based medicine strategy for achieving remission in bipolar disorder. **J Clin Psychiatry.** 2008; 69. Suppl 3: 31-7.
- CHAUDRON LH, PIRES RW. The relationship between postpartum psychosis and bipolar disorder: a review. **J Clin Psychiatry.** 2003; 64 (11) 1284-92.
- COELHO FM, REIS HJ, NICOLATO R, ROMANO-SILVA MA, TEIXEIRA MM, BAUER ME, TEIXEIRA AL. Increased serum levels of inflammatory markers in chronic institutionalized patients with schizophrenia. **Neuroimmunomodulation .** 2008; 15(2):140-4.
- DABAN C, VIETA E, MACKIN P, YOUNG AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. **Psychiatr Clin North Am.** 2005; 28 (2) 469-80.
- DALPINO FB, SODRE FL, DE FARIA EC. The use of a hospital laboratory cohort to estimate the prevalence of dyslipidemia in an adult Brazilian population. **Clin Chim Acta.** 2006; 367 (1-2): 189-91.
- ELKIS H, GAMA C, SUP LICY H, TAMBASCIA M, BRESSAN R, LYRA R, CAVALCANTE S, MINICUCCI W. Brazilian Consensus on second-generation antipsychotics and metabolic disorders. **Rev Bras Psiquiatr.** 2008;30(1):77-85.
- EVANS D, CHARNEY D, LEWIS L, GOLDEN RN, GORMAN JM, KRISHNAN KR, et al. Mood disorders in medically ill: scientific review and recommendations. **Biol Psychiatry.** 2005;58:175–89.
- FAGIOLINI A, KUPFER DJ, SCOTT J, SWARTZ HA, COOK D, NOVICK DM, et al. Hypothyroidism in patients with bipolar I disorder treated primarily with lithium. **Epidemiol Psychiatr Soc.** 2006; 15: 123-7.
- FAGIOLINI A, CHENGAPPA KN, SORECA I, CHANG J. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. **CNS Drugs.** 2008; 22 (8): 655-69.
- FAJUTRAO L, LOCKLEAR J, PRIAULX J, HEYES A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. **Clin Pract Epidemiol Ment Health.** 2009 23;5:3.

FINGIEL I. Pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$  as a neuro-protective agent in the brain. **Acta Neurobiol Exp.** 2008; 68:526–534.

FLECK MP, LOUZADA S, XAVIER M, CHACHAMOVICH E, VIEIRA G, SANTOS L, PINZON V. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". **Rev Saude Publica.** 2000;34(2):178-83.

FRANCESCHI C, CAPRI M, MONTI D, GIUNTA S, OLIVIERI F, SEVINI F, PANOURGIA MP, INVIDIA L, CELANI L, SCURTI M, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. **Mech Ageing Dev.** 2007;128:92–105.

FREY BN, DA FONSECA MMR, MACHADO-VIEIRA R, SOARES J, KAPCZINSKI F. Neuropathological and neurochemical abnormalities in bipolar disorder. **Rev Bras Psiquiatr.** 2004; 26 (3):180-8.

FROON AHM, BEMELMANS HA, GREVE JW, VAN DER LINDEN CJ, BUURMAN WA. Increased plasma concentrations of soluble tumor necrosis factor receptors in sepsis syndrome: correlation with plasma creatinine values. **Crit Care Med.** 1994; 22: 803–809.

GAZALLE FK, ANDREAZZA AC, HALLAL PC, KAUER-SANT'ANNA M, CERESÉR KM, SOARES JC, SANTIN A, KAPCZINSKI F Bipolar depression: the importance of being on remission. **Rev Bras Psiquiatr.** 2006; 28(2):93-6.

GOLDSTEIN BI, KEMP DE, SOCZYNSKA JK, MCINTYRE RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. **J Clin Psychiatry.** 2009; 70(8):1078–1090.

GRASSI-OLIVEIRA R, BRIETZKE E, PEZZI JC, LOPES RP, TEIXEIRA AL, BAUER ME. Increased soluble tumor necrosis factor- $\alpha$  receptors in patients with major depressive disorder. **Psychiatry Clin Neuroci.** 2009; 63:202-8.

GUO JJ, KECK PE JR, LI H, JANG R, KELTON CM. Treatment costs and health care utilization for patients with bipolar disorder in a large managed care population. **Value Health.** 2008; 11(3):416-23.

HAACK M, HINZE-SELCH D, FENZEL T, KRAUS T, KUHN M, SCHULD A, POLLMACHER T. Plasma levels of cytokines and soluble cytokines receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. **J Psychiatr Res.** 1999; 33(5):407-18.

HAJEK T, SLANEY C, GARNHAM J, RUZICKOVA M, PASSMORE M, ALDA M. Clinical correlates of current level of functioning in primary care-treated bipolar patients. **Bipolar Disord.** 2005; 7(3):286-91.

- HAMILTON M. A rating scale for depression. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 1960; 23:56-62.
- HAMILTON M. Development of a rating scale for primary depressive illness. **Br J Soc Clin Psychol**. 1967; 6:278-96.
- HAUNER H, BENDER M, HAASTERT B, HUBE F. Plasma concentrations of soluble TNF-alpha receptors in obese subjects. **Int J Obes Relat Metab Disord**. 1998; 22(12):1239-1243.
- HEDLUNG JL, VIEWEG BW. The Hamilton Rating Scale for Depression: a Comprehensive Review. **Journal of Operational Psychiatry**. 1979; 10:149-165.
- HIMMERICH H, KOETHE D, SCHULD A, YASSOURIDIS A, POLMACHER T. Plasma levels of leptin and endogenous immune modulators during treatment with carbamazepine or lithium. **Psychopharmacology (Berl)**. 2005; 179(2):447-51.
- HIMMERICH H, FULDA S, LINSEISEN J, SEILER H, WOLFRAM G, HIMMERICH S, GEDRICH K, KLOIBER S, LUCAE S, ISING M, UHR M, HOLSBOER F, POLLMACHER T. Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. **Eur Psychiatry**. 2008; 23(6):421-429.
- HUNG YJ, HSIEH CH, CHEN YJ, PEI D, KUO SW, SHEN DC, SHEN WH, CHEN YC. Insulin sensitivity, proinflammatory markers and adiponectin in young males with different subtypes of depressive disorder. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2007; 67(5):784-789.
- KAUER-SANT'ANNA M, KAPCZINSKI F, ANDREAZZA AC, BOND DJ, LAM RW, YOUNG LT, YATHAM LN. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. **Int J Neuropsychopharmacol**. 2009; 12(4):447-58.
- KESSLER RC, MERIKANGAS KR, WANG PS. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. **Annu Rev Clin Psychol**. 2007; 3:137-58.
- KIM YK, JUNG HG, MYINT AM, KIM H, PARK SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. **J Affect Disord**. 2007; 104:91-5.
- KLEINER J, ALTSHULER L, HENDRICK V, HERSCHMAN JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. **J Clin Psychiatry**. 1999;60: 249-55.
- KRISHNAN KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. **Psychosom Med**. 2005; 67(1):1-8.

- KRONFOL Z, REMICK DG. Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:683–694.
- KUPFER DJ, FRANK E, GROCHOCINSKI VJ, CLUSS PA, HOUCK PR, STAPF DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(2):120-5.
- KUPFER DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA*. 2005;293: 2528–30.
- KUPKA RW, NOLEN WA, POST RM, MCELROY SL, ALTSHULER LL, DENICOFF KD, FRYE MA, KECK PE JR, LEVERICH GS, RUSH AJ, SUPPES T, POLLIO C, DREXHAGE HA. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry*. 2002; 51(4):305-11.
- KUPKA RW, LUCKENBAUGH DA, POST RM, LEVERICH GS, NOLEN WA. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(12):1483-94.
- MANJI HK, QUIROZ JA, PAYNE JL, SINGH J, LOPES BP, VIEGAS JS, ZARATE CA. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2003; 2 (3) 136-46.
- MC INTYRE RS, KONARSKI JZ, MISENER VL, KENNEDY SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry*. 2005; 17 (2): 83-93.
- MOORHEAD TW, MCKIRDY J, SUSSMANN JE, HALL J, LAWRIE SM, JOHNSTONE EC, MCINTOSH AM. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:894–900.
- MORENO RA, MORENO DH, editors. **Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar**. 2<sup>a</sup> Ed. São Paulo. Ed Segmento Farma, 2008.
- MORRIS R, MOHAMMED FA. Metabolism, lifestyle and bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol*. 2005; 19(6):94-101.
- NEVES FS, MALLOY-DINIZ LF, CORRÊA H. Suicidal behavior in bipolar disorder: what is the influence of psychiatric comorbidities? *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(1):13-8.
- NERY FG, MONKUL ES, HATCH JP, FONSECA M, ZUNTA-SOARES GB, FREY BN, BOWDEN CL, SOARES JC. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol*. 2008; 23(2):87-94.
- O'BRIEN SM, SCULLY P, SCOTT LV, DINAN TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord*. 2006; 90:263-7.

O'CONNOR, TM, O'HALLORAN, DJ, SHANAHAN, F, 2000. The stress response and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis: from molecule to melancholia. **Q. J. Math** 93, 323–333.

ORTIZ-DOMÍNGUEZ A, HERNÁNDEZ ME, BERLANGA C, GUTIÉRREZ-MORA D, MORENO J, HEINZE G, PAVÓN L. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. **Bipolar Disord.** 2007; 9:596-602.

PADMOS RC, BEKRIS L, KNIJFF EM, TIEMEIER H, KUPKA RW, COHEN D, et al. A high prevalence of organ-specific autoimmunity in patients with bipolar disorder. **Biol Psychiatry.** 2004;56(7):476-82.

PAPACHRISTOU GI, WHITCOMB DC. Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. **Clin Lab Med.** 2005; 25(1):17-37

PASSOS VM, BARRETO SM, DINIZ LM, LIMA-COSTA MF. Type 2 diabetes: prevalence and associated factors in a Brazilian community—the Bambui health and aging study. **Sao Paulo Med J.** 2005; 123 (2): 66-71.

RAO JS, HARRY GJ, RAPAPORT SI, KIM HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. **Mol Psychiatry.** 2010;15(4):384-92.

REGENOLD WT, THAPAR RK, MARANO C, GAVIRNENI S, KONDAPAVULURU PV. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. **J Affect Disord.** 2002; 70 (1):19-26.

ROBINSON LJ, THOMPSON JM, GALLAGHER P, GOSWAMI U, YOUNG AH, FERRIER IN, MOORE PB. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. **J Affect Disord.** 2006 Jul;93(1-3):105-15.

SCALZO P, KUMMER A, CARDOSO F, TEIXEIRA AL. Increased serum levels of soluble tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor-1 in patients with Parkinson's disease. **J Neuroimmunol.** 2009; 216 (1-2): 122-5.

SCHIEPERS OJ, WICHERS MC, MAES M. Cytokines and major depression. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** 2005; 29: 201–217.

SCHLOESSER R, HUANG J, KLEIN P, MANJI H. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. **Neuropsychopharmacology.** 2007:1–24.

SHEEHAN DV, LECRUBIER Y, SHEEHAN KH, AMORIM P, JANAVS J, WEILLER E, ET AL. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. **J Clin Psychiatry.** 1998;59 (Suppl 20):22-33;quiz 4-57.

SICHERI R, BAIMA J, MARANTE T, DE VASCONCELLOS MT, MOURA AS, VAISMAN M. Low prevalence of hypothyroidism among Black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2007; 66 (6): 803-7.

SOARES JC, KOCHUNOV P, MONKUL ES, NICOLETTI MA, BRAMBILLA P, SASSI RB, et al. Structural brain changes in bipolar disorder using deformation field morphometry. **Neuroreport**. 2005;16:541-4.

TAYLOR V, MACQUEEN G. Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review. **J Clin Psychiatry**. 2006; 67(7):1034-41.

TEIXEIRA PJ, ROCHA FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. **Rev Bras Psiquiatr**. 2007; 29(4):330-6.

VAN WINKEL R, DE HERT M, VAN EYCK D, HANSSSENS L, WAMPERS M, SCHEEN A, PEUSKENS J. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. **Bipolar Disord**. 2008; 10(2):342-8.

VILELA JAA, LOUREIRO SR. Escala de Avaliação de Mania de Young-Estudos das Qualidades Psicométricas da Versão Brasileira. **Rev Psiq Clin**. 1998; 25:113-119.

YOUNG RC, BIGGS JT, ZIEGLER VE, MEYER DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. **Br J Psychiatry** 1978; 133: 429-435.

ZARATE CA, SINGH J, MANJI HK. Cellular Plasticity Cascades: Targets for the Development of Novel Therapeutics for Bipolar Disorder. **Biol Psychiatry**. 2006; 59:1006-1020.

WATSON S., GALLAGHER P., RITCHIE JC, FERRIER, N, YOUNG, AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. **Br J Psychiatry**. 2004; 184, 496-502.

# **10. ANEXOS**

## **ANEXO A. Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão (HAM-D)**

**Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número que melhor caracteriza o paciente na última semana.**

### **1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)**

0 ( ) Ausente.

1 ( ) Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.

2 ( ) Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.

3 ( ) Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.

4 ( ) Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

### **2. SENTIMENTOS DE CULPA**

0 ( ) Ausente

1 ( ) Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.

2 ( ) Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações.

3 ( ) A doença atual é um castigo.

4 ( ) Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

### **3. SUICÍDIO**

0 ( ) Ausente.

1 ( ) Sente que a vida não vale a pena.

2 ( ) Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.

3 ( ) Idéias ou gestos suicidas.

4 ( ) Tentativa de suicídio ( qualquer tentativa séria, marcar 4).

#### **4. INSÔNIA INICIAL**

0 ( ) Sem dificuldades para conciliar o sono.

1 ( ) Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.

2 ( ) Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

#### **5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA**

0 ( ) Sem dificuldades.

1 ( ) O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.

2 ( ) Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2( exceto p/ urinar).

#### **6. INSÔNIA TARDIA**

0 ( ) Sem dificuldades.

1 ( ) Acorda de madrugada, mas volta a dormir

2 ( ) Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

#### **7. TRABALHO E ATIVIDADES**

0 ( ) Sem dificuldades.

1 ( ) Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.

2 ( ) Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).

3 ( ) Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).

4 ( ) Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

**8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)**

0 ( ) Pensamento e fala normais.

1 ( ) Leve retardo à entrevista.

2 ( ) Retardo óbvio à entrevista.

3 ( ) Entrevista difícil.

4 ( ) Estupor completo.

**9. AGITAÇÃO**

0 ( ) Nenhuma.

1 ( ) Inquietude.

2 ( ) Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.

3 ( ) Mexe-se, não consegue sentar quieto.

4 ( ) Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

## **10. ANSIEDADE PSÍQUICA**

0 ( ) Sem dificuldade.

1 ( ) Tensão e irritabilidade subjetivas.

2 ( ) Preocupação com trivialidades.

3 ( ) Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.

4 ( ) Medos expressos sem serem inquiridos.

**11. ANSIEDADE SOMÁTICA (Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como: Gastrintestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação; Cardiovasculares: palpitações, cefaléia; Respiratórios: hiperventilação, suspiros; sudorese; ter que urinar freqüentemente)**

0 ( ) Ausente :

1 ( ) Leve

2 ( ) Moderada

3 ( ) Grave

4 ( ) Incapacitante

## **12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS**

0 ( ) Nenhum

1 ( ) Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen

2 ( ) Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

### **13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL**

0 ( ) Nenhum

1 ( ) Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias.  
Perda de energia e cansaço.

2 ( ) Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

### **14. SINTOMAS GENITAIS**

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0 ( ) Ausentes

1 ( ) Leves

2 ( ) Intensos

### **15. HIPOCONDRIA**

0 ( ) Ausente

1 ( ) Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2 ( ) Preocupação com a saúde

3 ( ) Queixas freqüentes, pedidos de ajuda,etc.

4 ( ) Idéias delirantes hipocondríacas.

### **16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)**

A - Quando avaliada pela história clínica

0 ( ) Sem perda de peso.

1 ( ) Provável perda de peso associada à moléstia atual.

2 ( ) Perda de peso definida ( de acordo com o paciente)

3 ( ) Não avaliada.

B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

0 ( ) Menos de 0,5 Kg de perda por semana.

1 ( ) Mais de 0,5 Kg de perda por semana.

2 ( ) Mais de 1 Kg de perda por semana.

3 ( ) Não avaliada.

### **17. CRÍTICA**

0 ( ) Reconhece que está deprimido e doente.

1 ( ) Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.

2 ( ) Nega estar doente.

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

## **ANEXO B. Escala de Young para Avaliação de Mania (YOUNG)**

**Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número que melhor caracteriza o paciente na última semana.**

### **1. HUMOR E AFETO ELEVADOS**

0 ( ) Ausente.

1 ( ) Humor e afeto discreta ou possivelmente aumentados quando questionado.

2 ( ) Relato subjetivo de elevação clara do humor.

3 ( ) Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso.

4 ( ) Eufórico; risos inadequados, cantando.

### **2. ATIVIDADE MOTORA - ENERGIA AUMENTADAS**

0 ( ) Ausente

1 ( ) Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motoras.

2 ( ) Apresenta-se animado ou com gestos aumentados.

3 ( ) Energia excessiva; as vezes, hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado).

4 ( ) Excitação psicomotora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado)

### **3. INTERESSE SEXUAL**

0 ( ) Normal; sem aumento.

1 ( ) Discreta ou possivelmente aumentado.

2 ( ) Descreve aumento subjetivo; quando questionado

3 ( ) Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto-relato de hipersexualidade.

4 ( ) Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou por outras pessoas

#### **4. SONO**

0 ( ) Não relata diminuição do sono.

1 ( ) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos que o habitual.

2 ( ) Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos que o habitual.

3 ( ) Relata diminuição da necessidade de sono.

4 ( ) Nega necessidade de sono

#### **5. IRRITABILIDADE**

0 ( ) Ausente.

2 ( ) Subjetivamente aumentada.

4 ( ) Irritável em alguns momentos da entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria.

6 ( ) Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo.

8 ( ) Hostil; não cooperativo; entrevista impossível.

#### **6. FALA (Velocidade e quantidade)**

0 ( ) Sem aumento.

2 ( ) Percebe-se mais falante que o seu habitual

4 ( ) Aumento da velocidade ou da quantidade da fala em alguns momentos; verborréico, as vezes com solicitação, consegue-se interromper a fala.

6 ( ) Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende as solicitações, fala junto com o entrevistador).

8 ( ) Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).

## **7. LINGUAGEM – DISTÚRBIO DO PENSAMENTO**

0 ( ) Sem alterações.

1 ( ) Circunstancial, pensamentos rápidos.

2 ( ) Perde objetivos do pensamento; muda de assunto frequentemente; pensamentos muito acelerados.

3 ( ) Fuga de idéias; tangencialidade; dificuldades para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante.

4 ( ) Incoerência; comunicação impossível.

## **8. CONTEÚDO**

0 ( ) Normal.

2 ( ) Novos interesses e planos compatíveis com a condição sociocultural do paciente, mas questionáveis.

4 ( ) Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição socioeconômica do paciente; hiper-religioso .

6 ( ) Idéias supervalorizadas.

8 ( ) Delírios.

### **9. COMPORTAMENTO DISRUPTIVO AGRESSIVO**

0 ( ) Ausente.

2 ( ) Sarcástico; barulhento, as vezes, desconfiado.

4 ( ) Ameaça o entrevistador, gritando; entrevista dificultada.

6 ( ) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

### **10. APARÊNCIA**

0 ( ) Arrumado e vestido apropriadamente.

1 ( ) Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados.

2 ( ) Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero.

3 ( ) Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante.

4 ( ) Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras.

### **11.INSIGHT (Discernimento)**

0 ( ) Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento.

1 ( ) Insight duvidoso: com argumento admite possível doença e necessidade de tratamento.

2 ( ) Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não relaciona com a doença ou discorda da necessidade de tratamento.

3 ( ) Insight ausente: com argumento admite de forma vaga alteração comportamental, mas não relaciona com a doença ou discorda da necessidade de tratamento.

4 ( ) Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento.