

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

MICHAELLE GERALDA DOS SANTOS

**ESTUDO DA INFLAMAÇÃO NA ESQUIZOFRENIA E NO
TRANSTORNO BIPOLAR DO HUMOR: AVALIAÇÃO DE
CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS**

Belo Horizonte

2012

MICHAELLE GERALDA DOS SANTOS

**ESTUDO DA INFLAMAÇÃO NA ESQUIZOFRENIA E NO
TRANSTORNO BIPOLAR DO HUMOR: AVALIAÇÃO DE
CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS**

Monografia apresentada ao III Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Lirlândia Pires de Sousa

Belo Horizonte

2012

S237e Santos, Michaelle Geralda dos.
Estudo da inflamação na esquizofrenia e no transtorno bipolar do humor: avaliação de citocinas pró-inflamatórias / Michaelle Geralda dos Santos – 2012.
34 f.: il.

Orientadora: Profa. Dra. Lirlândia Pires de Sousa.
Monografia apresentada ao III Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

1. Inflamação. 2. Citocinas. 3. Fisiopatologia. 4. Esquizofrenia. 5. Transtorno bipolar. I. Sousa, Lirlândia Pires de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD 616.047



FOLHA DE APROVAÇÃO

**“ESTUDO DA INFLAMAÇÃO NA ESQUIZOFRENIA E NO
TRANSTORNO BIPOLAR DO HUMOR: AVALIAÇÃO DE
CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS”**

MICHAELLE GERALDA DOS SANTOS

Monografia apresentada e aprovada em 11/05/2012 pela Comissão
Examinadora constituída pelos seguintes membros:

Lirlândia Pires de Sousa
Profa. Dra. Lirlândia Pires de Sousa (Orientadora)

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Fac. Farmácia –
UFMG

Karina Braga Gomes
Profa. Dra. Karina Braga Gomes Borges (Examinadora)

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Fac. Farmácia –
UFMG

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo maravilhoso Dom da Vida, por me iluminar em todos os momentos concedendo-me o Dom da Sabedoria. Obrigada por tantas graças alcançadas.

À minha mãe, Douraci, que exerce o papel de mãe e pai. Pela minha criação e educação. Com seu exemplo de fé e perseverança, nunca mediu esforços para que eu pudesse alcançar meus objetivos.

Aos meus irmãos, Roberto, Michelle e Juninho pelo apoio de sempre.

Ao meu namorado, Willian, pelo carinho e compreensão.

Em particular, à Professora Doutora Lirlândia Pires de Sousa, pela orientação, sempre com disponibilidade, atenção e incentivo. Obrigada pelos conhecimentos adquiridos nesse trabalho.

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	10
1 INTRODUÇÃO.....	11
2 METODOLOGIA.....	16
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
3.1 Citocinas.....	17
3.2 Citocinas e o Sistema Nervoso Central.....	20
3.3 Citocinas na Esquizofrenia e no Transtorno Bipolar do Humor.....	23
4 CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sinopse dos resultados encontrados nos estudos que detectaram citocinas em pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar do humor.....	25
--	----

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Desenho esquemático de alguns componentes da inflamação mostrando o tecido infectado e lesado; macrófagos, mastócitos e células dendríticas residentes no tecido expressando os receptores TLR (Toll-Like Receptors), além de alguns mediadores inflamatórios.....12

Figura 2 - Desenho esquemático das células do Sistema Nervoso Central mostrando neurônio, astrócito, oligodendrócito, micróglia, capilar e células ependimárias.....19

Figura 3 - Desenho esquemático mostrando a bidirecionalidade das conexões entre o sistema nervoso, o sistema neuroendócrino e o sistema imunológico.....21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HPA - Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

HPG - Hipotálamo-Pituitária-Gonadal

HPT - Hipotálamo-Pituitária-Tireóide

IFN- γ - Interferon Gama

IL - Interleucina

IL-1R α – Receptor Antagonista de Interleucina-1

sIL-6R – Receptor Solúvel de Interleucina-6

sTNFR1 – Receptor solúvel tipo 1 do Fator de Necrose Tumoral

sTNFR2 – Receptor solúvel tipo 2 do Fator de Necrose Tumoral

TBH – Transtorno Bipolar do Humor

TGF- β – Fator de Crescimento Transformante tipo Beta, do inglês *Transforming Growth Factor Beta*

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa, do inglês *Tumor Necrosis Factor Alpha*

RESUMO

A inflamação consiste essencialmente no recrutamento de leucócitos e proteínas plasmáticas para o tecido lesado a fim de eliminarem o agente da injúria. O processo inflamatório leva à liberação de diversos mediadores dentre os quais estão as citocinas. Essas moléculas são polipeptídios que medeiam e regulam as reações imunes e inflamatórias. Estudos recentes têm relacionado a ação das citocinas com a patofisiologia do Transtorno Bipolar do Humor e da Esquizofrenia. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi revisar a literatura acerca de estudos que realizaram dosagens dos níveis sistêmicos (séricos ou plasmáticos) de citocinas pró-inflamatórias na Esquizofrenia e no Transtorno Bipolar do Humor. Assim, foram pesquisados artigos nas bases de dados MedLine e Scielo com as palavras-chave “Inflammation”, “Cytokines”, “Schizophrenia” e “Bipolar Disorder”, sendo selecionados, preferencialmente, aqueles que foram publicados a partir do ano de 2006. Foram identificados dez trabalhos que avaliaram os níveis de citocinas em pacientes com Transtorno Bipolar do Humor e em pacientes com Esquizofrenia. O presente estudo sugere que tanto pacientes com Esquizofrenia bem como aqueles com Transtorno Bipolar do Humor apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e essas alterações podem estar relacionadas com a patofisiologia desses transtornos psiquiátricos.

Palavras-chave: Inflamação, Citocinas, Esquizofrenia, Transtorno Bipolar do Humor.

ABSTRACT

The inflammation consists essentially on recruitment of leukocytes and plasma proteins to the injured tissue so it can eliminate the injury agent. The inflammatory process leads to several mediators, including also, the cytokines. Those molecules are polypeptides that mediate and regulate the immune and inflammatory reactions. Recent researches have been relating the cytokines actions with the pathophysiology's bipolar mood disorder and schizophrenia. This way, the research in question objective was to review the literature across researches that made systemic levels dosages (serum or plasma) of the proinflammatory cytokines on schizophrenia and bipolar mood disorder. That way were researched articles based on MedLine data and Scielo with the key-words "Inflammation", "Cytokines", "Schizophrenia" and "Bipolar disorder", being selected preferably those that were published from 2006 on. Ten works that evaluated the cytokines levels on patients with Bipolar Mood Disorder and Schizophrenia were identified. The research in question suggests the patients with Schizophrenia and those with Bipolar Mood Disorder present high levels of cytokines proinflammatory and these changes can be related with the pathophysiology of those psychiatric disorders.

Key-words: Inflammation, Cytokines, Schizophrenia, Bipolar Mood Disorder.

1 INTRODUÇÃO

O sistema imune é um sistema de defesa do organismo contra substâncias estranhas incluindo microrganismos, macromoléculas como proteínas e polissacarídeos que tendam a lesar os tecidos. A resposta imunológica é mediada pelas reações iniciais da imunidade inata e pelas respostas mais tardias da imunidade adaptativa (ou adquirida). A imunidade inata é a primeira linha de defesa contra patógenos e fornece uma resposta rápida com uma especificidade limitada, sendo que seus componentes principais são barreiras (lágrimas, saliva, muco e pele) e células de defesa (neutrófilos, eosinófilos, monócitos/macrófagos, células *natural killer* (NK) e mastócitos). Por outro lado, a imunidade adaptativa, ativada poucos dias depois da ativação da resposta imune inata, é antígeno-específica e fornece memória, ou seja, a exposição do sistema imune a um antígeno estranho acentua sua capacidade de responder novamente àquele antígeno em exposições subsequentes devido à expansão de clones de linfócitos específicos. As principais células componentes da imunidade adaptativa são os linfócitos T, responsáveis pela imunidade adaptativa mediada por células, e linfócitos B, os quais produzem anticorpos e são responsáveis pela imunidade adaptativa humoral (DREXHAGE *et al.*, 2010).

A inflamação é ativada por componentes da imunidade inata sendo caracterizada morfológicamente pela saída de líquidos e de células do sangue para o interstício. Macroscopicamente a resposta inflamatória é caracterizada pelos sinais cardinais da inflamação, a saber: calor, rubor, tumor, dor e perda de função (MEDZHITOV, 2010). A inflamação é uma reação da imunidade inata que consiste no recrutamento de leucócitos para o sítio da injúria e ativação dessas células a fim de eliminarem o agente inflamatório (SERHAN *et al.*, 2011).

Inicialmente, o reconhecimento da infecção/lesão é feito por macrófagos, células dendríticas e mastócitos residentes no tecido através de receptores TLR (Toll-like receptors) expressos em suas membranas, levando à produção de diversos mediadores inflamatórios (Figura 1). Esses mediadores, por sua vez, provocam o extravasamento de proteínas plasmáticas e leucócitos (principalmente neutrófilos),

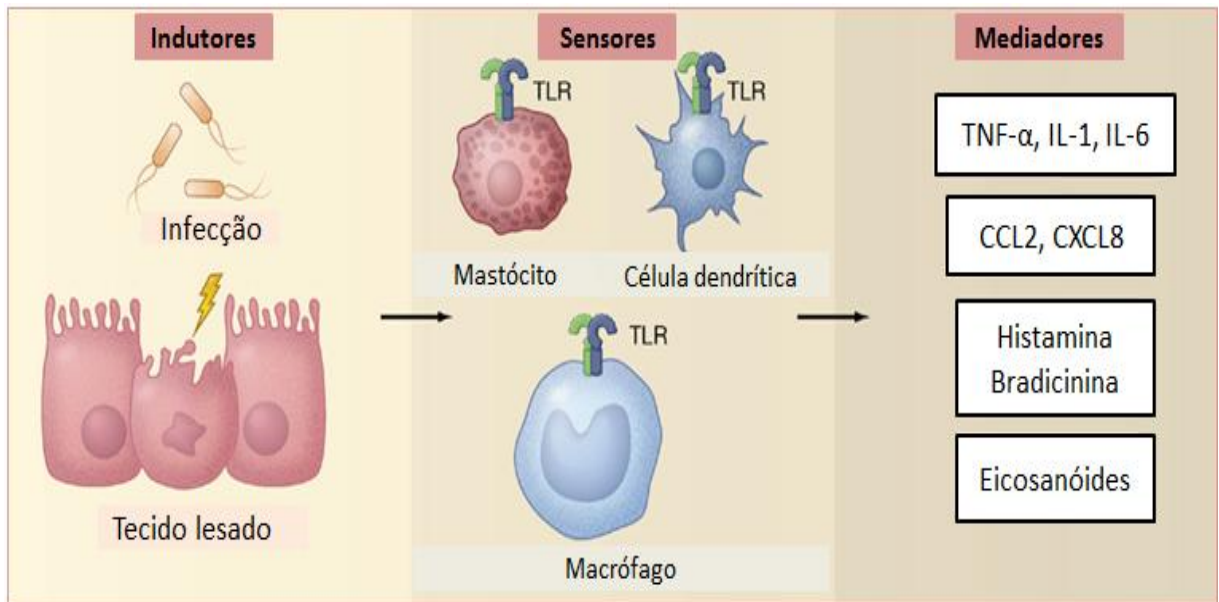


Figura 1. Desenho esquemático de alguns componentes da inflamação mostrando o tecido infectado e lesado; macrófagos, mastócitos e células dendríticas residentes no tecido expressando os receptores TLR (Toll-Like Receptors), além de alguns mediadores inflamatórios.

Fonte: Adaptado de MEDZHITOV, 2010.

que são normalmente restritos aos vasos sanguíneos, para o espaço extravascular onde se encontra o sítio de infecção. No tecido, os neutrófilos tornam-se ativados, por contato com o patógeno ou por ação de citocinas secretadas pelos macrófagos, e eliminam os agentes agressores pela liberação de conteúdo tóxico de seus grânulos. Porém, o efeito altamente potente dos grânulos liberados pelos neutrófilos não discriminam o tecido do hospedeiro do alvo infeccioso e, inevitavelmente, ocorre dano tecidual (MEDZHITOV, 2010). Quando a ação do agente inflamatório cessa, um processo de resolução da resposta inflamatória é ativado no qual há redução da liberação de mediadores, recuperação do estado hemodinâmico original da microcirculação, reparo tecidual e eliminação das células inflamatórias por recirculação sistêmica, drenagem linfática ou por morte celular (GILROY *et al.*, 2004; SERHAN *et al.*, 2011).

O processo inflamatório pode adquirir novas características, pois se necessário, os linfócitos T podem também ser recrutados para eliminar o patógeno. Se o efeito combinado dessas células ainda for insuficiente, instala-se a inflamação crônica e o processo inflamatório pode persistir por tempo variável (MEDZHITOV, 2010). Os mediadores envolvidos na resposta inflamatória são: 1) as quimiocinas que realizam a quimiotaxia de leucócitos; 2) enzimas plasmáticas, como bradicinina e fibrinopeptídeos, que aumentam a permeabilidade vascular; 3) plasmina que degrada coágulos em produtos quimiotáticos e ativa proteínas do sistema complemento e seus derivados, como anafilotoxinas que induzem degranulação de mastócitos e consequente liberação de histamina, e opsoninas que induzem a opsonização de microrganismos, facilitando a fagocitose; 4) mediadores lipídicos como tromboxanos, prostaglandinas e leucotrienos que participam do processo de vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular e 5) citocinas que induzem efeitos locais, como a expressão de moléculas de adesão e de quimiocinas, facilitando a migração de leucócitos, e efeitos sistêmicos como a indução de proteínas de fase aguda levando à febre (BILATE, 2007).

Nas últimas décadas, com a demonstração das atividades neuroimunes das citocinas, pesquisas a respeito do papel dessas substâncias na esquizofrenia e no transtorno bipolar do humor têm expandido e vários autores apontam uma disfunção imunológica como um dos componentes da etiologia dessas doenças (BARBOSA *et al.*, 2009; MULLER e SCHWARZ, 2010).

A esquizofrenia é uma doença crônica e incapacitante, que acomete aproximadamente 1% da população mundial, impondo um alto custo na sociedade em termos de perda de produtividade e despesas relacionadas ao tratamento (MONJI *et al.*, 2009). Acompanhada por psicose com sintomas como alucinações e ilusões, a exata etiologia da esquizofrenia é desconhecida, porém distúrbios nos mecanismos imunes parecem estar relacionados à psicose. Acredita-se que esses distúrbios sejam relacionados a processos inflamatórios no sistema nervoso central, uma vez que evidências de estudos *postmortem* sugerem que a esquizofrenia está associada com um aumento de células da micróglia ativadas (DOORDUIN *et al.*, 2009). Embora a micróglia compreenda menos que 1% do total de células cerebrais, ela responde de forma rápida às menores alterações patológicas no cérebro e podem contribuir para a degeneração neuronal a partir da produção de várias citocinas pró-inflamatórias e radicais livres. Assim, recentemente, a neuropatologia da esquizofrenia tem sido associada à ativação microglial (MONJI *et al.*, 2009).

Os transtornos do humor estão entre as alterações psiquiátricas mais frequentes na prática clínica, cuja descrição fenomenológica se baseia em alterações do humor, distúrbios do comportamento, do pensamento e da psicomotricidade, podendo incluir a presença de sintomas psicóticos (BENAZZI, 2007). O paciente com Transtorno Bipolar do Humor (TBH) sofre fases maníacas e depressivas. Durante a fase depressiva, o paciente apresenta humor depressivo, alterações de apetite e do sono, dificuldades de concentração e pensamentos de cunho negativo, incapacidade de sentir alegria ou prazer, redução da energia, agitação psicomotora ou, ao contrário, lentificação, podendo ocorrer ideação suicida e/ou sintomas psicóticos. A fase de mania se caracteriza por humor exageradamente expansivo, aceleração no ritmo do pensamento, agitação psicomotora e pensamentos delirantes de grandiosidade (ALVAREZ, 2010). O período de remissão dos sintomas é denominado eutimia (GIGLIO, 2008). O TBH confere grande morbidade, mortalidade e impacto sócio-econômico, tendo em vista que alterações de humor ocorrem em cerca de dois terços do tempo de vida do paciente (BARBOSA *et al.*, 2009).

O TBH é uma doença crônica que pode manifestar-se como do tipo I, cujos pacientes apresentam, pelo menos, um episódio maníaco com ou sem ocorrência de depressão maior anteriormente; e do tipo II, caracterizado por uma história de, pelo menos, um episódio de depressão maior e, pelo menos, um episódio de hipomania.

Além desses dois tipos principais de TBH, existe o transtorno ciclotímico ou ciclotimia (estado crônico envolvendo numerosos períodos de sintomas ligeiros de hipomania e depressão) e o transtorno bipolar sem outra especificação (que não preenche critérios para nenhum dos três tipos citados) (LIU *et al.*, 2010). O TBH tipo I tem prevalência de 1% enquanto o TBH tipo II atinge 5% da população (BARBOSA *et al.*, 2009).

Estudos recentes indicaram que o impedimento na neuroplasticidade e sobrevivência neuronal sejam os principais eventos envolvidos na patogênese do TBH. Esses eventos são influenciados por vários fatores, como a ação harmônica de neurotransmissores, hormônios, neurotrofinas e mediadores inflamatórios como as citocinas (BRIETZKE e KAPCZINSKI, 2008; KAPCZINSKI *et al.*, 2008).

A grande importância dos estudos relacionados à pesquisa de citocinas em transtornos psiquiátricos encontra-se na busca de marcadores que poderão levar ao desenvolvimento de novas estratégias de tratamento para tais transtornos.

Diante do exposto, o objetivo desse trabalho é revisar a literatura acerca de estudos que envolvam dosagens séricas ou plasmáticas de citocinas em pacientes com esquizofrenia ou transtorno bipolar do humor, comparados aos controles saudáveis, buscando entender melhor a correlação entre alterações dos níveis das citocinas pró-inflamatórias e estes transtornos psiquiátricos.

2 METODOLOGIA

Esse trabalho consiste em uma revisão bibliográfica a respeito dos temas inflamação, citocinas pró-inflamatórias, Esquizofrenia e Transtorno Bipolar do Humor. Para realizá-lo, foram pesquisados artigos científicos nas bases de dados MedLine e Scielo utilizando-se as seguintes palavras-chave: “Inflammation”, “Cytokines”, “Schizophrenia” e “Bipolar Disorder”. A pesquisa dos artigos foi realizada no período de outubro de 2011 a março de 2012, considerando-se, preferencialmente, aqueles que constavam de publicação a partir do ano de 2006, sendo que aqueles publicados em anos anteriores foram selecionados baseando-se em sua relevância para o trabalho.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Citocinas

As citocinas são polipeptídeos que medeiam e regulam as reações imunes e inflamatórias. Podem atuar de forma autócrina (nas células produtoras), parácrina (nas células próximas) ou endócrina (ação à distância). As citocinas são secretadas por um curto período, em quantidade limitada e são consideradas redundantes quanto às suas fontes e seus efeitos, pois uma citocina pode ser produzida por células diferentes e citocinas distintas podem produzir o mesmo efeito. Muitas citocinas têm efeito pleiotrópico, ou seja, efeitos múltiplos em diversos tipos celulares (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Frequentemente são produzidas em cascata, ou seja, uma citocina estimula suas células-alvo a produzir mais citocinas. Essas substâncias se ligam a receptores específicos, ativando mensageiros intracelulares que regulam a transcrição gênica (ZHANG e AN, 2007). Assim, as citocinas influenciam o efeito, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula do sistema imune, bem como regulam a secreção e a atividade de outras citocinas as quais podem aumentar (pró-inflamatórias) ou atenuar (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

As citocinas atuam de forma fundamental na diferenciação e ativação de linfócitos T. Os linfócitos T podem ser divididos em dois tipos: T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2). Os linfócitos Th1 produzem citocinas como IL-2 e IFN- γ . Porém, como monócitos/macrófagos e outras células também produzem essas citocinas, a resposta gerada é chamada resposta imune tipo 1. Por outro lado, a produção de anticorpos no sistema imune adaptativo é principalmente ativada pela resposta imune tipo 2. Linfócitos Th2 e monócitos/macrófagos produzem principalmente IL-4, IL-10 e IL-13 (MULLER e SCHWARZ, 2010).

Bilate (2007) explica que, a ativação de células T resulta na secreção de diversas citocinas que determinarão o perfil da resposta imune. Assim, as citocinas podem ter ações pró-inflamatórias (Th1) quando envolvidas na diferenciação de linfócitos T CD4⁺ em T *helper* tipo 1 (Th1) ou anti-inflamatórias (Th2), quando envolvidas na diferenciação em linfócitos T *helper* tipo 2 (Th2). Dentre as citocinas consideradas pró-inflamatórias, estão as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 12, TNF (fator de

necrose tumoral) e IFN- γ (Interferon gama). As anti-inflamatórias são IL-4, IL-10, IL-13 e TGF- β (fator de crescimento transformante tipo beta) (OLIVEIRA *et al.*, 2011). Ademais, a produção de citocinas foi descrita em outras subpopulações de linfócitos T, como linfócitos Th3, que produzem TGF- β e estão associados a um perfil regulador da resposta imune; linfócitos T CD4+ CD25+ produtores de TGF- β e IL-10, também chamados de células T reguladoras (Treg), por suprimirem a resposta imune; e células Th17 que produzem IL-17 e estão associadas a um perfil inflamatório (BILATE, 2007).

As citocinas pró-inflamatórias aumentam a resposta inflamatória, auxiliando na eliminação de patógenos e na resolução do processo inflamatório. Quando em níveis elevados, elas promovem a ativação de macrófagos, células NK, células T e células B, proliferação de células T e células B; e proliferação e secreção de imunoglobulinas. Já aquelas anti-inflamatórias reduzem a resposta inflamatória pela diminuição das citocinas pró-inflamatórias e pela supressão da ativação de monócitos (MARQUES-DEAK, CIZZA e STERNBERG, 2005).

Além disso, existe um subgrupo de citocinas estruturalmente relacionadas conhecidas como quimiocinas. Essas proteínas de baixo peso molecular são responsáveis pela migração, ativação e retenção dos leucócitos nos sítios de inflamação (ZHANG e AN, 2007).

As citocinas são sintetizadas pelas células do sistema imune, como células T, células NK, monócitos/macrófagos, células dendríticas, além de outros tipos de células, como as endoteliais e algumas células teciduais (OLIVEIRA *et al.*, 2011), sendo também produzidas por células do sistema nervoso, particularmente pela micróglia e pelos astrócitos (Figura 2) (GONCHAROVA *et al.*, 2007; MULLER e SCHWARZ, 2010). As células microgliais secretam principalmente citocinas da resposta imune tipo 1, como IL-12, enquanto os astrócitos inibem a produção de IL-12 e secretam a citocina IL-10, da resposta imune tipo 2 (MULLER e SCHWARZ, 2010).

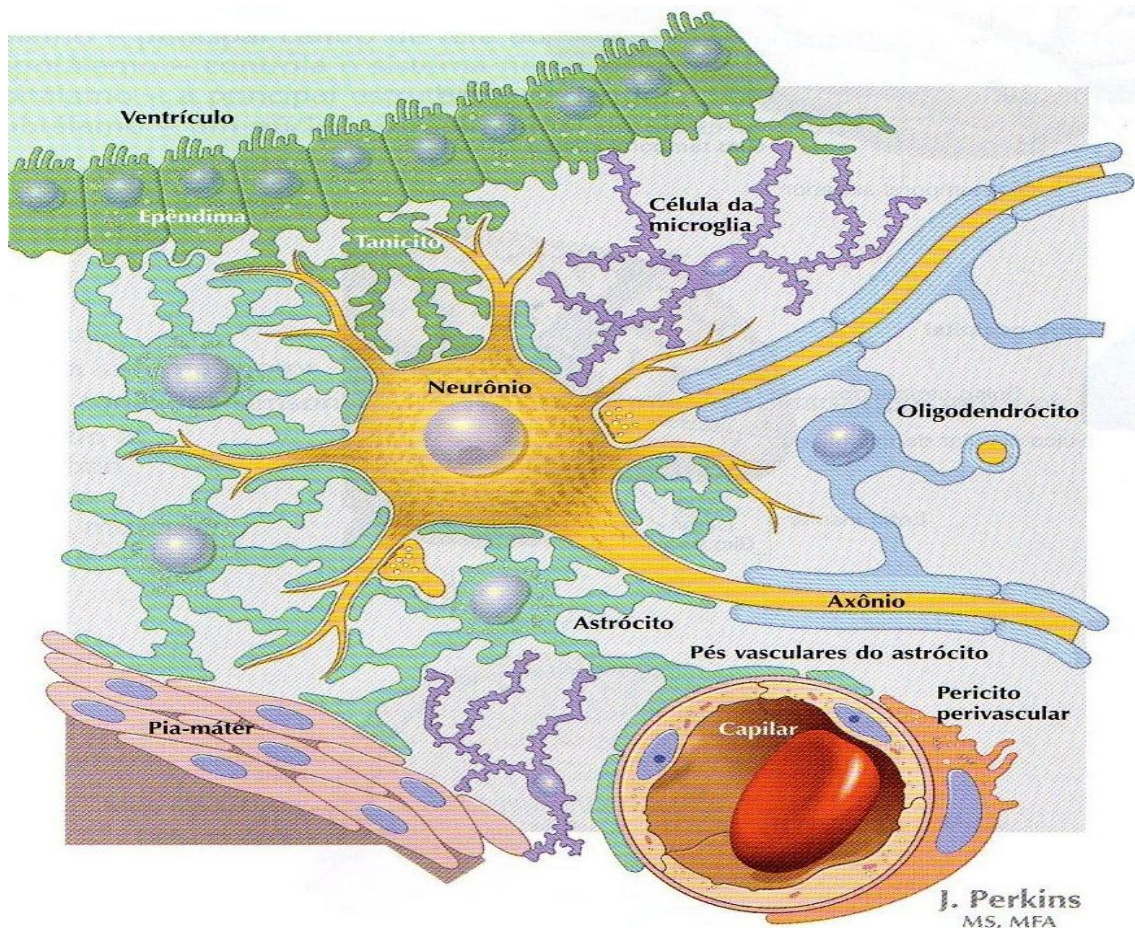


Figura 2. Desenho esquemático das células do Sistema Nervoso Central mostrando neurônio, astrócito, oligodendrócito, microglia, capilar e células ependimárias.

Fonte: NORTON, 2007.

3.2 Citocinas e o Sistema Nervoso Central

Estudos considerando interações entre o cérebro e o sistema imune mostraram bidirecionalidade das conexões entre os sistemas neural e neuroendócrino e o sistema imunológico. O sistema nervoso central (SNC) regula o sistema imunológico por meio das vias neuronais e neuroendócrinas e, por sua vez, o sistema imunológico sinaliza o cérebro por meio das rotas neurais e humorais. O sistema imunológico é inervado pelo sistema nervoso simpático e suas células expressam receptores para neurotransmissores, como catecolaminas e neuropeptídeos, e também para hormônios provenientes dos eixos: hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), hipotálamo-pituitária-gonadal (HPG), hipotálamo-pituitária-tireóide (HPT) e hipotálamo-hormônio do crescimento. Além disso, o sistema parassimpático via nervo vago, contribui para a conexão bidirecional entre o cérebro e o sistema imunológico. O sistema imune, por sua vez, influencia o sistema nervoso central primariamente através de citocinas (MARQUES-DEAK, CIZZA e STERNBERG, 2005) (Figura 3).

Molecularmente, sinalizadores neuronais e imunológicos (hormônios, neurotransmissores, neuropeptídeos, citocinas) ou seus respectivos receptores, fazem parte da mesma superfamília, permitindo a comunicação neuroimune (GONCHAROVA *et al.*, 2007).

Receptores funcionais de citocinas (particularmente IL-1) foram encontrados em astrócitos, micróglia, oligodendrócitos e na maioria dos neurônios. Várias citocinas, tais como IL-1 e seu receptor antagonista natural (IL-1R α), IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12 e IFN- γ foram encontrados no cérebro. Além disso, a expressão constitutiva de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , mas não de IFN- γ , foi também detectada no cérebro (GONCHAROVA *et al.*, 2007).

Durante os estudos sobre as interações neuroimunes, surgiram dúvidas de que o sistema imune pudesse sinalizar o cérebro, pois se pensava que moléculas grandes como as citocinas (proteínas de 15-20 KDa) não poderiam atravessar a barreira hematoencefálica.

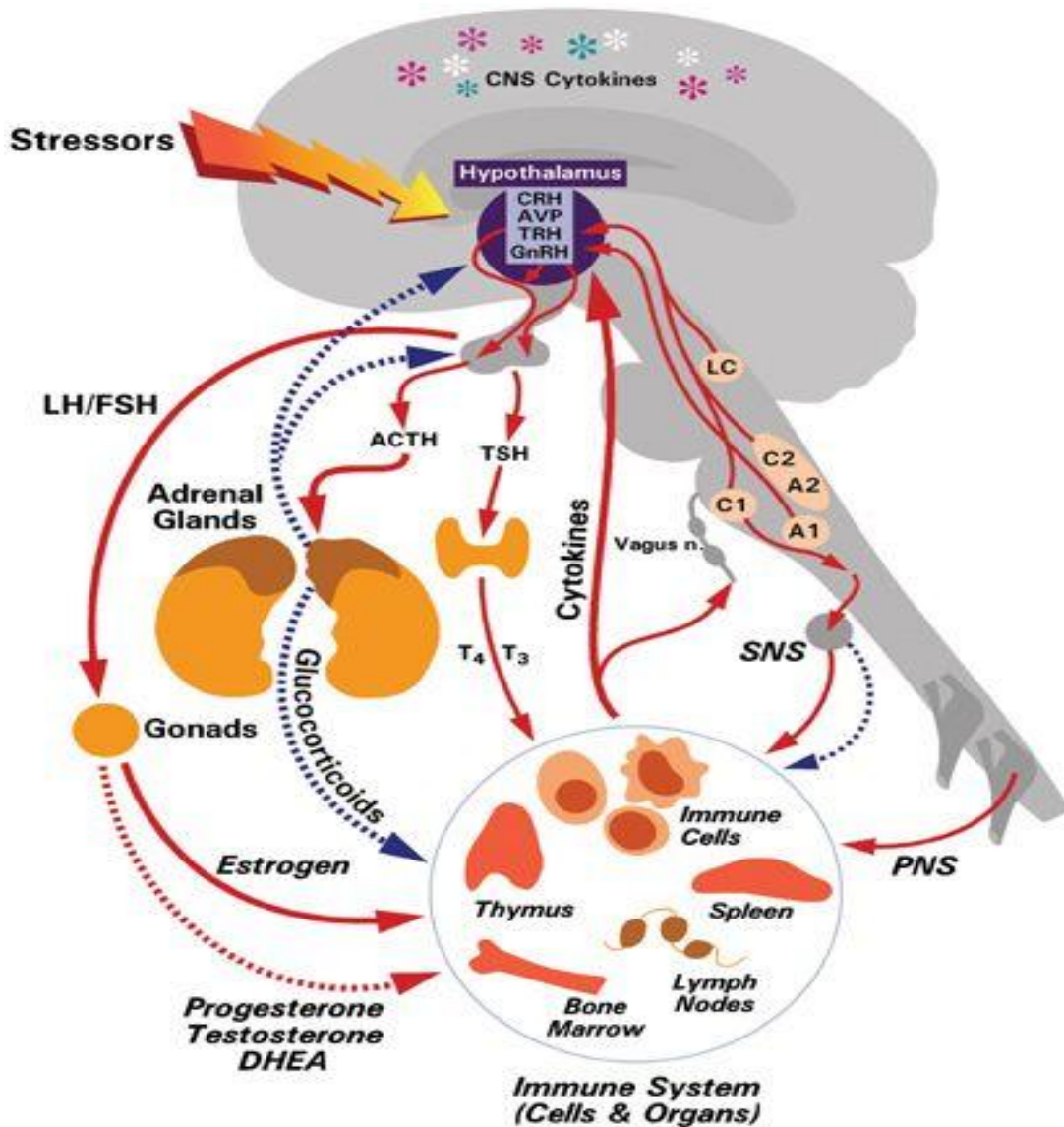


Figura 3. Desenho esquemático mostrando a bidirecionalidade das conexões entre o sistema nervoso, o sistema neuroendócrino e o sistema imunológico. CRH: Hormônio Liberador de Corticotrofina, AVP: Arginina Vasopressina, THR: Hormônio Liberador de Tireotrofina, GnRH: Hormônio Liberador de Gonadotrofina, LH: Hormônio Luteinizante, DHEA: Dehidroepiandrosterona, FSH: Hormônio Folículo-Estimulante, ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico, TSH: Hormônio Estimulante da Tireóide, SNS: Sistema Nervoso Simpático, PNS: Sistema Nervoso Parassimpático

Fonte: MARQUES-DEAK, CIZZA e STERNBERG, 2005.

Porém, trabalhos recentes demonstraram diversas rotas pelas quais as citocinas periféricas podem atravessar diretamente a barreira hematoencefálica ou indiretamente sinalizar o cérebro por meio de outras substâncias (GONCHAROVA *et al.*, 2007). Assim, são citadas quatro diferentes rotas pelas quais as citocinas influenciam a atividade cerebral: 1) órgãos periféricos sintetizam e liberam citocinas que, por ação parácrina, agem em seus receptores presentes nas fibras do sistema nervoso autônomo para modular a função cerebral; 2) citocinas circulantes agem na vasculatura cerebral, aumentando a expressão de prostanóides e de óxido nítrico, os quais difundem pelo parênquima cerebral e ativam a cascata inflamatória; 3) as citocinas podem sinalizar o cérebro por meio de áreas específicas em que a barreira hematoencefálica é ausente ou deficiente, como nos órgãos circunventriculares; e 4) as citocinas podem agir diretamente no cérebro após atravessar a barreira hematoencefálica (LICINIO *et al.*, 2007).

As citocinas influenciam mecanismos complexos envolvidos em uma variedade de circuitos neuronais, tais como termo-regulação, apetite, padrões de sono e comportamento. Há também evidência de que sistemas de citocinas podem estar envolvidos em mecanismos centrais de aprendizado e memória (GONCHAROVA *et al.*, 2007).

Segundo MEDZHITOV (2010) as citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- α , quando secretadas em quantidade suficiente durante o processo inflamatório, podem ter efeitos sistêmicos tais como a ativação do endotélio cerebral a produzir prostaglandinas, como a prostaglandina pró-inflamatória PGE2. A PGE2 induz populações específicas de neurônios no sistema nervoso central a promover o comportamento doentio, que consiste em febre, anorexia, fadiga, sonolência e afastamento social. Além disso, GONCHAROVA *et al.* (2007) reportaram que essas citocinas influenciam a atividade neuroendócrina, promovem alterações de neurotransmissores centrais e induzem a uma gama de sintomas comportamentais. Essas citocinas podem também induzir à ansiedade e à anedonia (perda da capacidade de sentir prazer) e estão associadas com distúrbios psicológicos em humanos.

Nas últimas décadas, o desenvolvimento da compreensão sobre a interação entre o sistema imune e o sistema neuroendócrino revelou que tal interação desempenha um papel em várias doenças, como septicemia, doenças reumáticas, auto-imunes, cardíacas, neurológicas e em transtornos psiquiátricos (MARQUES-

DEAK, CIZZA e STERNBERG, 2005).

3.3 Citocinas na Esquizofrenia e no Transtorno Bipolar do Humor

Diversos estudos avaliaram citocinas em pacientes com Esquizofrenia (MONJI *et al.*, 2009; MULLER e SCHWARZ, 2010) e Transtorno Bipolar do Humor (BRIETZKE e KAPCZINSKI, 2008; BARBOSA *et al.*, 2009) e identificaram uma tendência de pacientes com esses transtornos psiquiátricos apresentarem um perfil pró-inflamatório de citocinas.

A tabela 1 mostra os dados encontrados na literatura referentes a dez trabalhos que realizaram a dosagem dos níveis séricos ou plasmáticos de citocinas em pacientes com Transtorno Bipolar do Humor (TBH) e pacientes com Esquizofrenia.

Cinco trabalhos avaliaram os níveis de citocinas no plasma ou soro de pacientes com Esquizofrenia. O primeiro estudo (KIM *et al.*, 2002), avaliou IL-12 e encontrou uma diminuição na concentração dessa citocina após uso de antipsicóticos por oito semanas. Por outro lado, quatro trabalhos mostraram um perfil pró-inflamatório de citocinas na esquizofrenia devido aos níveis aumentados das citocinas TNF- α (O'BRIEN *et al.*, 2008) e IL-6 (KUNZ *et al.*, 2011) e dos receptores solúveis de TNF: sTNFR1 (COELHO *et al.*, 2008 e HOPE *et al.*, 2009) sTNFR2 (COELHO *et al.*, 2008). No trabalho de Coelho *et al.* (2008), não foi observada diferença significativa na concentração de TNF- α , corroborando com o fato de que essa citocina parece ser menos estável que seus receptores solúveis e que esses possam ser marcadores mais seguros da sua atividade (KRONFOL e REMICK, 2000). Isso pode ser explicado pelo fato de que o TNF- α é produzido em baixas concentrações nos tecidos periféricos e é rapidamente degradado após sua liberação. Tendo em vista que sTNFR1 e sTNFR2 são induzidos pelo TNF- α , as concentrações desses receptores no plasma podem refletir a atividade do TNF- α mesmo quando esse não está em níveis detectáveis no plasma (BARBOSA *et al.*, 2010).

Em relação aos trabalhos que realizaram dosagens séricas ou plasmáticas de citocinas em pacientes com TBH, cinco deles avaliaram pacientes em fase de mania, dentre eles um estudo (KIM *et al.*, 2002) encontrou diminuição dos níveis de IL-12 após uso de medicação por oito semanas. Os demais trabalhos evidenciaram que a

fase de mania está relacionada a um perfil pró-inflamatório de citocinas tendo em vista que encontraram aumento na concentração de IL-8, TNF- α (O'BRIEN *et al.*, 2005 e KIM *et al.*, 2007), IL-6 (O'BRIEN *et al.*, 2005; KIM *et al.*, 2007 e BRIETZKE *et al.*, 2009), IL-2 (BRIETZKE *et al.*, 2009), e sTNFR1 (BARBOSA *et al.*, 2010). Dois trabalhos incluíram pacientes em fase de depressão e, assim como naqueles em fase de mania, as citocinas com níveis elevados foram as pró-inflamatórias: IL-8, TNF- α (O'BRIEN *et al.*, 2005) e IL-6 (BRIETZKE *et al.*, 2009). Para os trabalhos que avaliaram níveis de citocinas em pacientes eutímicos, os resultados foram conflitantes, pois dois trabalhos mostraram que tais pacientes apresentaram um perfil anti-inflamatório de citocinas com elevações em IL-4 (BRIETZKE *et al.*, 2009) e IL-10 (KUNZ *et al.*, 2011). Porém dois estudos encontraram níveis elevados de sTNFR1 (HOPE *et al.*, 2009 e BARBOSA *et al.*, 2010). Além disso, outro trabalho encontrou aumento nos níveis de TNF- α , IL-6 e IL-10 para pacientes com menos de três anos de diagnóstico de TBH e aumento de TNF- α e IL-6 em pacientes com mais de dez anos de diagnóstico da doença (KAUER-SANT'ANNA *et al.*, 2008), evidenciando um perfil pró-inflamatório que parece ser mais acentuado em indivíduos em estágios mais tardios do TBH.

Dentre os estudos apresentados tanto para o Transtorno Bipolar do Humor quanto para Esquizofrenia, um estudo (KIM *et al.*, 2007) incluiu pacientes virgens de tratamento e alguns pacientes sem uso de medicamentos por ao menos quatro meses, e outro estudo (KIM *et al.*, 2002) realizou dosagem de citocina antes e depois do uso de medicamentos. Nos demais trabalhos os pacientes estavam em uso de medicação.

Dessa forma, em relação aos antipsicóticos, PAE *et al.* (2006) encontraram redução das concentrações de IL-6 e IL-13 em pacientes após tratamento com quetiapina, risperidona e olanzapina. Além disso, clozapina, risperidona e olanzapina inibiram a elevação de IL-6 e a clozapina induziu o aumento dos níveis de IL-10 em ratos tratados com lipopolissacarídeo (LPS) (SUGINO *et al.*, 2009).

Tabela 1: Sinopse dos resultados encontrados na literatura de estudos que detectaram níveis sistêmicos de citocinas em pacientes com esquizofrenia ou transtorno bipolar do humor.

Estudo	Doença	Especificação Transtorno Bipolar	Nº de Pac./ Cont.	Medicação utilizada	Crítérios de exclusão	Parâmetros encontrados comparados aos controles saudáveis
Kim <i>et al.</i> , 2002.	Esquizofrenia e Transtorno Bipolar	Mania (25)	68/85	Sem uso de medicamentos por, ao menos, 4 meses. Após esse tempo, uso de medicamentos por 8 semanas. TB: Lítio e/ou Valproato e/ou antipsicóticos (risperidona ou olanzapina) SZ: risperidona, olanzapina, nemonaprida, clozapina ou haloperidol.	Comorbidades psiquiátricas relacionadas ao abuso de álcool e substâncias, história de infecção e doenças autoimunes.	Sem uso de medicamentos por 4 meses: IL-12: sem diferença significativa Após uso de medicamentos por 8 semanas: IL-12 ↓
O'brien <i>et al.</i> , 2005.	Transtorno Bipolar	Mania (9) Depressão (12)	21/21	Lítio, Valproato, Carbamazepina, Neuroléptico Típico, Neuroléptico Atípico	Comorbidades clínicas, psiquiátricas ou uso de anti-inflamatórios.	Mania: IL-8 ↑ TNF-α ↑ IL-6 ↑ IL-10 e sIL-6R: sem diferença significativa Depressão: IL-8 ↑ TNF-α ↑ IL-6, IL-10 e IL-6R: sem diferença significativa
Kim <i>et al.</i> , 2007.	Transtorno Bipolar	Mania	37/74	Lítio, Valproato, Risperidona, Quetiapina, Amisulprida, Olanzapina	Comorbidades como infecção, doenças autoimunes, abuso de álcool e substância.	Na admissão: IL-6 ↑ TNF-α ↑ IL-4 ↓ IL-2 e IFN-γ: sem diferença significativa Após 6 semanas de tratamento: IL-6 ↓ TNF-α, IL-2, IL-4 e IFN-γ: mantiveram os mesmos níveis da admissão.

Continuação

Tabela 1: Sinopse dos resultados encontrados na literatura de estudos que detectaram níveis sistêmicos de citocinas em pacientes com esquizofrenia ou transtorno bipolar do humor.

Estudo	Doença	Especificação Transtorno Bipolar	Nº de Pac./ Cont.	Medicação utilizada	Crítérios de exclusão	Parâmetros encontrados comparados aos controles sadios
O'Brien <i>et al.</i> , 2008.	Esquizofrenia	-	22/24	Olanzapina, Risperidona, Amisulpirida, Clozapina.	Comorbidades clínicas, psiquiátricas ou uso de anti-inflamatórios.	TNF- α \uparrow IL-4 \downarrow IL-6, sIL-6R, IL-8 e IL-10: sem diferença significativa
Coelho <i>et al.</i> , 2008.	Esquizofrenia	-	40/20	Haloperidol, Clorpromazina, Levomepromazina, Trifluorperazina	Não disponível	sTNFR1 \uparrow sTNFR2 \uparrow TNF- α : sem diferença significativa
Kauer-Sant'Anna <i>et al.</i> , 2008.	Transtorno Bipolar	TB tipo I em Eutímia Diagnóstico < 3 anos (30) Diagnóstico > 10 anos (30)	60/60	Estabilizadores de humor Antipsicóticos Antidepressivos	Comorbidades significantes e uso de outros medicamentos que não aqueles prescritos para a condição psiquiátrica	Diagnóstico < 3 anos: TNF- α \uparrow IL-6 \uparrow IL-10 \uparrow Diagnóstico > 10 anos: TNF- α \uparrow IL-6 \uparrow IL-10: sem diferença significativa
Brietzke <i>et al.</i> , 2009.	Transtorno Bipolar	TB tipo I Eutímia (14) Mania (23) Depressão (24)	61/25	Em uso. Especificação não disponível	Comorbidades clínicas, uso de anti-inflamatórios ou imunossupressores, uso de mais de 10 cigarros por dia.	Mania: IL-2 \uparrow IL-4 \uparrow IL-6 \uparrow Eutímia: IL-4 \uparrow Depressão: IL-6 \uparrow IL-10, IFN- γ e TNF- α : sem diferença significativa entre todos os grupos.
Hope <i>et al.</i> , 2009.	Esquizofrenia e Transtorno Bipolar	Eutímia (125)	311/244	Antipsicóticos Estabilizadores de Humor OBS: 2% dos pacientes utilizavam: insulina, cetirizina, omeprazol, metoprolol e diclofenaco 12% dos pacientes não utilizavam medicamentos	História de injúria moderada ou grave de cabeça, transtorno neurológico, retardo mental e doenças autoimunes.	sTNFR1: \uparrow IL-6 e IL-1Ra: sem diferença significativa

Continuação

Tabela 1: Sinopse dos resultados encontrados na literatura de estudos que detectaram níveis sistêmicos de citocinas em pacientes com esquizofrenia ou transtorno bipolar do humor.

Estudo	Doença	Especificação Transtorno Bipolar	Nº de Pac./ Cont.	Medicação utilizada	Crítérios de exclusão	Parâmetros encontrados comparados aos controles sadios
Barbosa <i>et al.</i> , 2010.	Transtorno Bipolar	TB tipo I Mania (34) Eutimia (19)	53/38	Lítio Anticonvulsivantes Antipsicóticos Antidepressivos	Não disponível	Mania: sTNFR1 ↑ sTNFR2 e TNF-α: sem diferença significativa Eutimia: sTNFR1 ↑ sTNFR2 e TNF-α: sem diferença significativa
Kunz <i>et al.</i> , 2011.	Transtorno Bipolar e Esquizofrenia	Eutimia (20)	73/80 20: TB 53: SZ	TB: Lítio, outros estabilizadores de humor, antipsicóticos, antidepressivos e benzodiazepínicos SZ: Antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos e clozapina	Comorbidades clínicas, obesidade e fumantes	TB: IL-10 ↑, IL-6 e TNF-α: sem diferença significativa SZ: IL-10 ↑, IL-6 ↑ TNF-α: sem diferença significativa

Pac.: pacientes; Cont.: controles; ↑: elevado; ↓: diminuído; TB: Transtorno Bipolar; SZ: Esquizofrenia

Perospirona e quetiapina inibiram a liberação de TNF- α a partir de cultura de células microgliais ativadas (BIAN *et al.*, 2008), enquanto risperidona inibiu a produção das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α por micróglia ativada por IFN- γ (KATO *et al.*, 2007).

BOUFIDOU *et al.* (2004) demonstraram que os pacientes em tratamento crônico com Lítio, um estabilizador do humor amplamente utilizado no tratamento do Transtorno Bipolar do Humor, tiveram níveis diminuídos de IL-2, IL-6, IFN- γ e IL-10.

Há uma grande discussão em torno do efeito de medicamentos estabilizadores de humor e dos antipsicóticos típicos e atípicos sobre as citocinas. Alguns estudos apontam que os antipsicóticos e os estabilizadores de humor têm ação anti-inflamatória pela inibição de várias citocinas pró-inflamatórias (MONJI *et al.*, 2009), porém nos estudos encontrados nessa revisão não se verificou tal inibição, tendo em vista que as citocinas pró-inflamatórias encontravam-se elevadas e a maioria dos pacientes estavam em uso de antipsicóticos e/ou de estabilizadores de humor.

Em um estudo de revisão, DEAN (2011) sugere que os níveis sanguíneos de proteínas relacionadas à inflamação, incluindo as citocinas, antes e após tratamento, podem ser úteis no diagnóstico de transtornos psiquiátricos ou na verificação da responsividade ao tratamento medicamentoso.

Diante disso, seria necessária a realização de mais estudos com pacientes virgens de tratamento e após uso de medicação para o estabelecimento dos efeitos imunomodulatórios de antipsicóticos e estabilizadores de humor.

Outro fator importante que não foi controlado em quase todos os estudos foi o tabagismo. O cigarro pode induzir à liberação das citocinas pró-inflamatórias TNF- α (DEMIRJIAN *et al.*, 2006), IL-6 (YANG *et al.*, 2006) e IL-8 (SARIR *et al.*, 2010), podendo contribuir para a elevação nas concentrações dessas citocinas encontradas em alguns estudos.

Diante dos dados encontrados, é importante destacar que a dosagem das citocinas foi feita por ELISA (do inglês, Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) em nove dos dez estudos apresentados e um estudo utilizou a técnica de Citometria de Fluxo. Embora a técnica de ELISA seja considerada o método padrão de medida de citocinas, a Citometria de Fluxo consiste em uma técnica denominada Multiplex por dosar mais de um tipo de citocina na mesma amostra e no mesmo tempo, e tem sido avaliada por alguns estudos, mostrando-se mais sensível que a técnica de ELISA

quando os níveis de proteínas e inibidores no plasma estão alterados. Dessa forma, essa técnica mostrou estar apta a substituir o teste ELISA em pesquisa, bem como em diagnósticos imunológicos (ZHOU *et al.*, 2010).

Por fim, cabe ressaltar que, embora os dados da literatura mostrem alterações nas concentrações de citocinas nos transtornos psiquiátricos, o número de trabalhos é limitado e a população de estudo é constituída de pequeno número de pacientes. Além disso, dentre as pesquisas feitas para o Transtorno Bipolar do Humor, são poucas as que abrangem as três fases da doença (depressão, mania e eutímia) para permitirem a caracterização do perfil imune em cada uma delas.

4 CONCLUSÃO

Diante do exposto, foi possível verificar que pacientes com Esquizofrenia, bem como aqueles com Transtorno Bipolar do Humor tendem a apresentar um perfil pró-inflamatório de citocinas, apesar dos possíveis fatores interferentes discutidos, como uso de medicação e tabagismo. Assim, o presente estudo sugere que as alterações nos níveis plasmáticos e/ou séricos de citocinas pró-inflamatórias podem estar relacionadas com a patofisiologia da Esquizofrenia e do Transtorno Bipolar do Humor.

Além disso, no Transtorno Bipolar do Humor, o perfil pró-inflamatório de citocinas se apresenta mais evidente nas fases de mania e depressão. Em pacientes eutímicos, a presença de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias parece estar relacionada ao maior tempo de doença.

Obviamente, ainda são necessários mais estudos que contemplem uma população amostral maior visando um número representativo de pacientes, que realizem análises de citocinas em pacientes que não tenham sido tratados anteriormente e após uso de medicação, que controlem comorbidades e tabagismo apresentados pelos pacientes com Esquizofrenia e por aqueles com Transtorno Bipolar do Humor. Para pesquisas envolvendo pacientes com Transtorno Bipolar do Humor, também seria necessária a inclusão de pacientes que estivessem nas diferentes fases da doença (depressão, mania e eutimia). Mais trabalhos com essas abordagens são indispensáveis para otimizar a investigação das citocinas e melhor caracterizar a resposta imune na Esquizofrenia e no Transtorno Bipolar do Humor visando à descoberta de estratégias terapêuticas para pacientes com esses transtornos psiquiátricos.

REFERÊNCIAS

- ALVAREZ, A. C. D. O Transtorno Bipolar Afetivo na adolescência: aspectos psicodinâmicos. **Rev. Adolescência e Saúde**, v. 7, n. 2, p. 50–53, Abr. 2010. Disponível em: < http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe_artigo.asp?id=189>. Acesso em: 02 mar. 2012.
- BARBOSA, I. G. *et al.* Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 261, n. 2, p. 139-143, May. 2010.
- BARBOSA, I. G. *et al.* Imunologia do Transtorno Bipolar. **J. Bras. Psiquiatr.**, v. 58, n. 1, p. 52-59, 2009.
- BENAZZI, F. Bipolar disorder: epidemiology, diagnosis and management. **CNS Drugs**, v. 21, n. 9, p. 727- 740, 2007.
- BIAN, Q. *et al.* The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon- γ . **Progress in Neuro-Psychopharmacology e Biological Psychiatry**, v. 32, p. 42- 48, 2008.
- BILATE, A. M. Inflamação, proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas. **Temas de Reumatologia Clínica**, v. 8, n. 3, p. 86-90, Set. 2007.
- BONFIDOU, F. *et al.* Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. **Journal of Affective Disorders**, v. 82, p. 309-313, 2004.
- BRIETZKE E.; KAPCZINSKI F. TNF- α as a molecular target in bipolar disorder. **Progress in Neuropsychopharmacology e Biological Psychiatry**, v. 32, n. 6, p. 1355-1361, Aug. 2008.
- BRIETZKE, E. *et al.* Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 116, n. 3, p. 214–217, 2009.
- COELHO, F. M. *et al.* Increased Serum Levels of Inflammatory Markers in Chronic Institutionalized Patients with Schizophrenia. **Neuroimmunomodulation**, v.15, n. 2, p. 140-144, 2008.
- DEAN, B. Understanding the role of inflammatory-related pathways in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: evidence from human peripheral studies and CNS studies. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.14, p. 997-1012, 2010.
- DEMIRJIAN, L. *et al.* Acute effect of cigarette smoke on TNF- α release by macrophages mediated through the erk1/2 pathway. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1792, p. 592-597, 2006.
- DOORDUIN, J. *et al.* Neuroinflammation in Schizophrenia-Related Psychosis: A PET Study. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 50, n. 11, p. 1801-1807, Nov.

2009. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/content/50/11/1801.full.pdf+html>>. Acesso em: 18 out. 2011.

DREXHAGE, R. C. *et al.* The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 10, n. 1, p. 59-76, 2010.

GIGLIO, L. M. F. **Associação entre alterações do sono e qualidade de vida em pacientes com transtorno de humor bipolar em eutimia**. 2008. 72f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas em Psiquiatria. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/14676/000660070.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 13 fev. 2012.

ILROY D. W. *et al.* Inflammatory Resolution: New Opportunities for Drug Discovery. **Nature**. v. 3. p. 401-416. May, 2004.

GONCHAROVA, L.B.; TARAKANOV, A. O. Molecular networks of brain and immunity. **Brain Research Reviews**, v. 55, n. 1, p.155-166, 2007.

HOPE S. *et al.* Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. **Bipolar Disorders**, v. 11, p.726-734, 2009.

KAPCZINSKI F. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v.8, n. 7, p. 1101-1113, 2008.

KATO T. *et al.* Risperidone significantly inhibits interferon- γ -induced microglial activation in vitro. **Schizophrenia Research**, v.92, p. 108-115, 2007.

KAUER-SANT'ANNA, M. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 12, n. 4. p. 1-12, 2008.

KIM, Y. K. *et al.* Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 104, p. 91-95, 2007.

KIM, Y. K. *et al.* The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. **Molecular Psychiatry**, v. 7, n. 10, p. 1107–1114, 2002. Disponível em: <<http://www.nature.com/mp/journal/v7/n10/pdf/4001084a.pdf>>. Acesso em: 29 out. 2011.

KRONFOL, Z.; REMICK, D. G. Cytokines and the Brain: Implications for Clinical Psychiatry. **American Journal of Psychiatry**, v.157, p.683–694, 2000. Disponível em: <<http://ajp.psychiatryonline.org/data/Journals/AJP/3712/683.pdf>>. Acesso em: 27 fev.. 2012.

KUNZ, M. *et al.* Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 33, n. 3, p.268-274, Set. 2011.

LICINIO, J. *et al.* Pharmacogenomics of neuroimmune interactions in human psychiatric disorders. **Experimental Physiology**, v. 92, n.5, p.807–811, 2007.

Disponível em: <<http://ep.physoc.org/content/92/5/807.full.pdf+html>>. Acesso em: 27 out. 2011.

LIU J. X. *et al.* Differences in white matter abnormalities between bipolar I and II disorders. **Journal of Affective Disorders**, v. 127, p. 309–315, 2010.

MARQUES-DEAK A.; CIZZA G.; STERNBERG E. Brain-immune interactions and disease susceptibility. **Molecular Psychiatry**, v. 10, p. 239-250, 2005.

MEDZHITOV, R. *et al.*, E. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. **Cell**, v. 140, p. 771-776, Mar. 2010.

MONJI, A. *et al.* Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 63, p. 257-265, 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1819.2009.01945.x/pdf>>. Acesso em: 27 fev. 2012.

MULLER, N.; SCHWARZ, M. J. Immune System and Schizophrenia. **Current Immunology Reviews**, v. 6, n. 3, p. 213-220, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2971548/pdf/nihms175656.pdf>>. Acesso em: 27 fev. 2012.

NORTON, N. S. **Netter: Atlas de Cabeça e Pescoço**. 1. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

O'BRIEN, S. M. *et al.* Cytokine profiles in bipolar affective disorder: Focus on acutely ill patients. **Journal of Affective Disorders**, v. 90, p. 1-5, 2005.

O'BRIEN, S. M. *et al.* Increased tumor necrosis factor-alpha concentrations with interleukin-4 concentrations in exacerbations of schizophrenia. **Psychiatry Research**, v. 160, n. 3 p. 1-7, 2008.

OLIVEIRA, C. M. B. *et al.* Citocinas e Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 2, p. 255-265, Mar. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v61n2/v61n2a14.pdf>>. Acesso em: 24 Nov. 2011.

PAE, C. U. *et al.* Antipsychotic treatment may alter T-helper (TH) 2 arm cytokines. **International Immunopharmacology**, v. 6, p. 666-671, 2006.

REALE, M. *et al.* Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. **BMC Neuroscience**, v. 12, n. 13, p. 1-9, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3038147/pdf/1471-2202-12-13.pdf>>. Acesso em: 18 out. 2011.

SARIR, H. *et al.* IL-8 production by macrophages is synergistically enhanced when cigarette smoke is combined with TNF- α . **Biochemical Pharmacology**, v. 79, p. 698-705, 2010.

SERHAN, C. N. *et al.* Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. **The FASEB Journal**, v. 21, n. 2, p. 325-332, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3119634/pdf/ukmss-35683.pdf>>. Acesso em: 17 fev. 2012.

SUGINO, H. *et al.* Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology e Biological Psychiatry**, v. 33, p. 303-307, 2009.

ZHANG, J. M.; AN, J. Cytokines, Inflammation and Pain. **International Anesthesiology Clinics**, v. 45, n. 2, p. 27-37, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2785020/pdf/nihms151009.pdf>>. Acesso em: 13 dez. 2011.

ZHOU, X. *et al.* Conceptual and methodological issues relevant to cytokine and inflammatory marker measurements in clinical research. **Current Opinion in Clinical Nutrition e Metabolic Care**, v. 13, n. 5, p. 541-547, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2955626/pdf/nihms243735.pdf>>. Acesso em: 01 mar. 2012.

YANG, S. R. *et al.* Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF- κ B and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages. **American Journal of Physiology**, v. 291, p. 46-57, 2006. Disponível em: <<http://ajplung.physiology.org/content/291/1/L46.full.pdf+html>>. Acesso em: 27 fev. 2012.