

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PSIQUIATRIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM EPISÓDIO  
MANÍACO NO TRANSTORNO BIPOLAR**

LEONARDO LUDWIG PAIM

ORIENTADOR  
PROF. DR. FLÁVIO PEREIRA KAPCZINSKI

MAIO/2013

### CIP - Catalogação na Publicação

Ludwig Paim, Leonardo  
ESTUDO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM EPISÓDIO  
MANÍACO NO TRANSTORNO BIPOLAR / Leonardo Ludwig  
Paim. -- 2013.  
58 f.

Orientadora: Flávio Pereira Kapczinski.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria,  
Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. transtorno bipolar. 2. citocina. 3. inflamação.  
I. Pereira Kapczinski, Flávio, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PSIQUIATRIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM EPISÓDIO  
MANÍACO NO TRANSTORNO BIPOLAR**

Leonardo Ludwig Paim

Orientador  
Prof. Dr. Flávio Pereira Kapczinski

Porto Alegre, maio de 2013.



À Claudia.  
À minha família.

## **Agradecimentos**

Ao professor Flávio Kapczinski.

A todos os colegas do Laboratório de Psiquiatria Molecular e do Programa de Atendimento de Transtorno do Humor Bipolar.

Aos colegas Juliana Tramontina, Maurício Kunz, Keila Cereser, Fábria Chiarani, Laura Stertz, Gabriel Fries, e Pedro Magalhães.

A todos os amigos que me acompanharam nesta etapa.

Aos pacientes e voluntários que participaram do estudo.

## SUMÁRIO

<b>SUMÁRIO</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>8</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>9</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>10</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>13</b>
2.1 ALOSTASE E TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR .....	13
2.2 SISTEMA IMUNE E O TRANSTORNO BIPOLAR.....	16
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
4.1 OBJETIVO GERAL.....	20
4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO .....	20
<b>4 ARTIGO</b> .....	<b>21</b>
<b>5 CONSIDERAÇÃO FINAIS</b> .....	<b>39</b>
<b>ANEXO 1</b> .....	<b>41</b>
<b>ESCALAS</b> .....	<b>41</b>
<b>ANEXO 2 PROTOCOLOS</b> .....	<b>47</b>
<b>PROTOCOLOS</b> .....	<b>47</b>
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>55</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

BDNF - fator neurotrófico derivado do cérebro

DSM-IV - manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais, 4ª edição

IFN- $\gamma$  - Interferon Gama

IL-1 - Interleucina 1

IL1R $\alpha$  - Receptor antagonista de interleucina 1

IL-2 - Interleucina 2

IL-3 - Interleucina 3

IL-4 - Interleucina 4

IL-6 - Interleucina 6

IL-8 - Interleucina 8

IL-10 - Interleucina 10

IL17a - Interleucina 17a

IR – intervalo interquartil, do inglês *interquartile range*

HAM-D - Escala de depressão de Hamilton

MCP-1- Proteína quimiotática de monócitos 1

SCID-I - Structured clinical interview for DSM-IV – axis I

sICAM-1- Molécula de adesão intracelular 1

sIL-2R - Receptor solúvel da interleucina 2

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral Alfa

TB - Transtorno bipolar

YMRS - Escala de avaliação de mania de Young



**LISTA DE FIGURAS***Artigo*

Table 1 - Clinical Parameters.....31

Figure 1 - Median serum levels of IL-2, IL-4, IL-6, IL10, TNF- $\alpha$  , INF-  $\gamma$  and IL-17a  
before and after treatment for acute mania.....32

## **RESUMO**

### **Objetivo:**

Esta dissertação tem por objetivo avaliar as relações entre marcadores inflamatórios e o transtorno bipolar (TB), avaliando de forma prospectiva os níveis séricos de diversas citocinas de uma mesma amostra de pacientes com transtorno de humor bipolar em mania e após seu tratamento.

### **Métodos:**

Para a avaliação dos níveis séricos de citocinas em diferentes fases do TB, foi acompanhado um grupo de vinte e três pacientes antes e após o tratamento de um episódio de mania. O diagnóstico foi definido conforme critérios da Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV, SCID-I. A análise das variáveis foi realizada através do teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

### **Resultados:**

Não foram observadas diferenças nos níveis de citocinas antes e após o tratamento dos pacientes em episódio maníaco.

### **Conclusões:**

Estes achados devem ser interpretados com cautela. Devido ao pequeno tamanho amostral não é possível controlar possíveis fatores de confusão, como, por exemplo, índice de massa corpórea e fármacos utilizados para o episódio maníaco. Estudos maiores poderiam elucidar se o tratamento do episódio maníaco não está associado a alterações nos níveis de citocinas

**Palavras-chave:** transtorno bipolar, citocinas, inflamação

## **ABSTRACT**

### **Objectives:**

This report aims to evaluate the relation between inflammatory markers and bipolar disorder, assessing prospectively cytokines serum levels of a group of bipolar patients in acute mania and after treatment.

### **Methods:**

In order to assess changes in cytokines serum levels of BD patients during acute mania and after treatment, twenty three bipolar patients were prospectively compared during and after treatment of a manic episode. Diagnoses were made using the Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID-I. Analysis were made using paired samples Wilcoxon signed rank test.

### **Results:**

No differences were found in cytokine serum levels before and after treatment for acute mania

### **Conclusion:**

These findings should be interpreted with caution. Due to small sample size, it was not possible to control possible bias, such as body mass index and prescribed medications.

**Keywords:** bipolar disorder, cytokines, inflammation

## 1.INTRODUÇÃO

Na última década existiu um crescente interesse na busca de biomarcadores em psiquiatria. Um biomarcador pode ser conceituado como um indicador de processos biológicos normais e patológicos e de resposta a intervenções terapêuticas. O biomarcador deve necessariamente ser medido e avaliado objetivamente, de preferência com técnicas simples e não invasivas. Idealmente, o marcador biológico está associado com a fisiopatologia da doença no paciente. (Paulsen, 2009)

No contexto da psiquiatria, um biomarcador poderia ser utilizado de diversas maneiras: para detectar e prever uma doença psiquiátrica; para avaliar o prognóstico de um determinado indivíduo portador de um transtorno; para prever a resposta terapêutica de um determinado indivíduo a um tratamento. Exemplos de marcadores biológicos em psiquiatria são polimorfismos genéticos, alterações em imagens funcionais como ressonância magnética cerebral e tomografia por emissão de pósitrons e alterações em medidas bioquímicas. No contexto de pesquisa clínica o uso de um biomarcador representa uma mudança na postura metodológica, pois deixa de buscar a causa de determinada condição, e passa a estimar a probabilidade da presença de um transtorno, sua evolução natural e comportamento frente ao tratamento. Um desafio quanto ao uso destas ferramentas é que um único biomarcador é pouco robusto em termos estatísticos para prever ou prognosticar doenças. É possível que o desenvolvimento de algoritmos em que se utilizem diversos biomarcadores consigam aumentar o poder preditivo destas medidas. (Singh, 2009)

Outro aspecto interessante é que iniciativas recentes de compreensão da fisiopatologia do transtorno bipolar, como o modelo da alostase, apontam para uma orquestração de múltiplos fatores biológicos resultando nos episódios de humor. Interação de modo complexo a expressão gênica, o estresse oxidativo, a síntese de neurotrofinas, o sistema imune via citocinas inflamatórias, gerando uma resultante de crescente dano celular cerebral e deterioro clínico de pacientes (Kapczinski, 2008).

Portanto, estudar moléculas relacionadas à fisiopatologia do transtorno de humor bipolar pode melhorar a compreensão de sua fisiopatologia e tratamento.

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 Alostase e transtorno de humor bipolar**

O Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno psiquiátrico grave caracterizado por episódios recorrentes de mania e depressão. Pode ser subdividido conforme sua apresentação clínica em TB tipo I e TB tipo II. O TB tipo I é caracterizado pela ocorrência de um ou mais Episódios Maníacos ou Mistos, geralmente acompanhados por Episódios Depressivos Maiores; o TB tipo II, pela ocorrência de um ou mais Episódios Depressivos Maiores, acompanhado de pelo menos um Episódio Hipomaniaco(DSM-IV, 2000).

O episódio maníaco é caracterizado por um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, com uma duração de pelo menos uma semana. Além da alteração de humor, pelo menos três dos seguintes sintomas - ou quatro, se o humor for irritável - devem estar presentes:

- 1) auto-estima inflada ou grandiosidade;
- 2) necessidade diminuída de sono;
- 3) taquilalia;
- 4) fuga de ideias;
- 5) distraibilidade;
- 6) aumento da atividade dirigida a objetivos ou agitação psicomotora;
- 7) envolvimento excessivo em atividades prazerosas com alto potencial para consequências dolorosas.

Para a realização do diagnóstico de episódio maníaco além do descrito acima é necessário que ocorra intenso prejuízo social ou ocupacional e a exclusão de causas orgânicas ou sintomas secundários ao uso de substâncias.

Na hipomania a elevação de humor é menos proeminente, não necessariamente causando prejuízo grave na vida do indivíduo. Outro aspecto importante é de que para o diagnóstico de hipomania são necessários somente 4 dias de humor elevado (DSM-IV, 2000).

Em contraste com os episódios maníacos e hipomaníacos, os episódios depressivos caracterizam-se por uma diminuição ou lentificação de diversos aspectos emocionais e comportamentais. É definida por um humor triste, associada à diminuição da capacidade de sentir prazer, redução da energia, volição e alterações no sono e padrão alimentar (DSM-IV, 2000). Embora não existam características patognômicas da depressão bipolar, alguns achados clínicos parecem estar mais associados a esta. Hiperfagia, hipersonia, retardo psicomotor e sintomatologia psicótica são encontrados mais frequentemente na depressão bipolar (Mitchell, 2008).

Além dos episódios clássicos de mania, hipomania e depressão, há ainda aqueles mistos, ou seja, episódios nos quais durante o episódio coexistem sintomas do polo maníaco e do polo depressivo. Além disso, pacientes que apresentem mais de quatro episódios, tanto maníacos quanto depressivos, ao longo de um ano são denominados cicladores rápidos (DSM-IV, 2000)

O *National Comorbidity Survey Replication* (Merikangas, 2007) encontrou uma prevalência ao longo da vida na população em geral de 1% para o TB tipo I, e 1,1% para o TB tipo II. Este estudo ainda avaliou formas subliminares do transtorno, encontrando uma prevalência de 2,4% para esta entidade. Outros estudos encontraram uma prevalência de até 6,5% na população em geral do chamado espectro do transtorno bipolar (Judd, 2003)

O TB tem seu pico de incidência em torno dos 20 anos (Kennedy, 2005), afetando igualmente homens e mulheres (Kessler, 1997). Está associado a absenteísmo e baixo rendimento laboral, bem como redução da funcionalidade mesmo nos períodos interepisódicos (Merikangas, 2007; Keck, 1998). Além da redução funcional, observa-se também uma diminuição na qualidade de vida nesta população (Yatham, 2004).

Observa-se também que o TB está associado a maior risco de suicídio ao longo da vida. Os pacientes portadores do transtorno apresentam taxas de suicídio completo de 10 a 15%, sendo que 20 a 55% já fizeram ao menos uma tentativa de suicídio (Chen, 1996; Dilsaver, 1997).

Até o presente momento a fisiopatologia exata do TB permanece indeterminada. Diversos fatores genéticos e ambientais parecem interagir de modo complexo determinando o risco de desenvolvimento do transtorno.

Uma das tentativas de compreender e integrar os conhecimentos atuais é o uso do modelo da alostase no transtorno de humor bipolar realizado por Kapczinski e colaboradores. O termo alostase foi utilizado inicialmente para o estudo do estresse e suas consequências em sistemas biológicos. Mudanças alostáticas seriam necessárias para a adaptação do indivíduo a situações não fisiológicas, como fome, infecções, exercícios físicos ou alterações do ciclo sono e vigília. Utilizados de modo eficaz esses mecanismos biológicos seriam capazes de promover uma “estabilidade através da mudança”.

Quando estes mecanismos adaptativos são utilizados de modo intenso ou ineficiente, pode ocorrer uma sobrecarga, capaz de gerar danos cumulativos ao organismo. A este processo cumulativo podemos chamar carga alostática.



O conceito de carga alostática pode ajudar a explicar a progressão do THB, iniciando com a vulnerabilidade genética ao transtorno e progredindo através de interação entre múltiplos sistemas biológicos para uma crescente carga fisiopatológica, que culmina, em última análise, em dano cerebral e sistêmico e seus correlatos clínicos: declínio cognitivo, pior resposta ao tratamento farmacológico e aumento da morbi-mortalidade por doenças clínicas (Kapczinski et al. 2008). Dentro deste paradigma, destacam-se alguns sistemas biológicos que parecem exercer efeito mediador na cascata da alostase: o sistema imune-inflamatório, o balanço oxidativo e o sistema de neurotrofinas. Estes sistemas não só encontram-se alterados no TB, mas também correlacionados de modo significativo nas fases agudas da doença (Kapczinski, 2011).

## **2.2. Sistema imune e transtorno bipolar**

Um dos componentes disfuncionais que parece estar associado à patogênese e progressão do transtorno bipolar é o sistema imune. Tradicionalmente o cérebro era considerado uma região sem contato com mediadores inflamatórios, devido à proteção conferida pela barreira hematoencefálica. Entretanto, essa ideia está sendo substituída pela noção de que o cérebro é influenciado por processos imunes e também é capaz de gerar respostas inflamatórias (Brietzke, 2008).

A descoberta de que mediadores inflamatórios atuam no sistema nervoso central e são a interface entre o sistema imune e as células nervosas traz uma perspectiva inovadora. O cérebro é capaz de influenciar processos imunes e ao mesmo tempo sofrer modificações através do sistema imune. Neste contexto alguns autores imaginam o sistema imune com um órgão sensorial ajustado para

monitorar o meio interno do organismo. A informação trazida pelo sistema imune ao cérebro é capaz de desencadear a ativação de respostas metabólicas e comportamentais para a manutenção da homeostase.

Um dos mediadores destas funções são as citocinas que atuam como imunomoduladores e também como neuromoduladores.

Estas moléculas são um grupo heterogêneo de proteínas que podem ser imaginadas como os “hormônios” do sistema imune. Estas pequenas moléculas são secretadas por diversos tipos de células para regular a resposta do sistema imune à infecção ou a lesões. As citocinas estão envolvidas em praticamente todos os processos biológicos. Tem função no desenvolvimento embrionário, fisiopatologia de diversas condições médicas, resposta inata a infecção, resposta específica a antígeno, respostas a vacinas, rejeição de enxertos alogênicos, alterações em funções cognitivas e na progressão dos processos degenerativos relacionados à idade (Dinarello, 2011).

Existem mais de cem genes que codificam citocinas, gerando uma superfamília de moléculas que muitas vezes tem funções biológicas semelhantes. Geralmente são reguladas em cascatas em que a secreção inicial de citocinas pode gerar aumento de produção de outras citocinas. Um exemplo disto é o aumento da liberação de interleucina 6, interleucina 2 e fator de necrose tumoral através da interleucina 1 (Kronfol, 2000).

Diversos sintomas como aumento da necessidade de sono, diminuição do apetite e diminuição da libido, que muitas vezes são denominados “*sickness behavior*”, podem ser pelo menos parcialmente atribuídos a efeitos específicos das citocinas. Esses comportamentos podem ser “adaptativos” durante um estado

patológico como trauma ou infecção, permitindo que o organismo mobilize todos os recursos para a recuperação da homeostase (Kronfol, 2000). É interessante notar que existe uma superposição marcada entre a apresentação fenomenológica da entidade “sickness behavior” e os quadros depressivos.

Não é surpresa, portanto, que evidências consistentes apontem para um papel das citocinas na depressão. Pacientes deprimidos apresentam níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, bem como proteínas de fase aguda, quimiocinas e moléculas de adesão. Aumentos dos níveis plasmáticos e séricos de interleucina 6, proteína C reativa e mais raramente interleucina 1b e fator de necrose tumoral foram observados. Além disso, alterações em moléculas de adesão como MCP-1 e sICAM-1 e selectina-E estão descritos. (Raison, 2006)

Inúmeros estudos avaliaram o papel das citocinas, dos receptores de citocinas e de outros mediadores inflamatórios especificamente no transtorno de humor bipolar. Uma revisão sistemática da literatura identificou 27 estudos envolvendo mediadores inflamatórios e transtorno de humor bipolar (Goldstein, 2009). De um modo geral, os resultados apontam para um aumento das citocinas próinflamatórias. Esse aumento é observado especialmente durante episódios agudos da doença, principalmente na mania. Foram descritos aumentos na interleucina 6, interleucina 8 e fator de necrose tumoral alfa em paciente maníacos e deprimidos comparados a controles normais (Kim,. 2007; O'Brien, 2006; Ortiz-Domínguez, 2007). Outra análise demonstrou que durante um episódio maníaco IL-2, IL-4 e IL-6 estavam aumentados em relação a controles saudáveis, enquanto que, na depressão somente se observou aumento na IL-6. Durante eutimia foi relatado aumento em IL-4 (Brietzke, 2009).

Em estudo conduzido em nosso grupo, comparando pacientes bipolares com diferentes tempos de doença, alterações nos níveis de IL-6, IL-10 e TNF-alfa foram observados nos estágios iniciais do transtorno bipolar. Em estágios avançados do transtorno somente aumentos em IL-6 e TNF- $\alpha$  foram relatados (Kauer-Sant'Anna, 2009).

Os estudos avaliando inflamação antes e após intervenções terapêuticas são escassos, entretanto, um estudo conduzido por Kim e colaboradores (2007) evidenciou redução nos níveis de IL-6 após tratamento farmacológico de pacientes maníacos. Em um estudo avaliando os efeitos de lítio sobre células de voluntários saudáveis observou-se discreto aumento em receptores de citocinas (Rappaport, 2001).

Uma meta-análise recente apontou para resultados conflitantes e escassos em estudos avaliando níveis de citocinas durante episódios de humor e após estabilização (Munkholm, 2013). Dois estudos chamam atenção, um estudo positivo para IL-1Ra e outro para sIL-2R (Tsai, 2011; Tsai, 2001)

Ainda o mesmo autor enfatiza a necessidade de estudos avaliando citocinas antes e depois do tratamento especialmente para determinar se estas moléculas poderiam ser marcadores de atividade do TB.

Em conjunto as evidências apontam para interações complexas entre citocinas, estado afetivo e resposta clínica ao tratamento do transtorno bipolar.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Estudar a associação de marcadores inflamatórios e transtorno bipolar

#### **3.2 Objetivo específico**

Avaliar prospectivamente os níveis séricos de citocinas em uma amostra de pacientes portadores do transtorno bipolar durante episódio maníaco e após estabilização clínica

#### 4. ARTIGO

**Artigo a ser submetido para publicação – Revista Brasileira de Psiquiatria**

**Cytokine levels before and after treatment for acute mania**

**Níveis de citocinas antes e depois de tratamento para episódio maníaco**

Leonardo Paim<sup>1</sup>, Fábria Chiarani<sup>1,2</sup>, Juliana Fernandes Tramontina<sup>1</sup>, Gabriel Fries<sup>1</sup>,  
Laura Stertz<sup>1</sup>, Flávio Pereira Kapczinski<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Molecular Psychiatry Unit and INCT Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding author:

Leonardo Ludwig Paim

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Laboratório de Psiquiatria Molecular – Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Porto Alegre, RS, Brazil, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail address: leonardopaim.com@gmail.com

## RESUMO

**Objetivo:** Diversos estudos tem associado alterações nos níveis de citocinas ao transtorno de humor bipolar. Avaliamos os níveis séricos de citocinas em pacientes com THB antes e depois de tratamento para episódio maníaco.

**Métodos:** Selecionamos 23 pacientes com TB em episódio maníaco. Foram analisados os níveis de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  antes e depois do tratamento para episódio maníaco agudo.

**Resultados:** Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- $\alpha$  e INF antes e depois do tratamento para episódio maníaco. Não foi possível controlar potenciais fatores de confusão como índice de massa corpórea e número de episódios prévios devido ao tamanho amostral.

**Conclusões:** Não foram encontradas diferenças nos níveis de citocinas antes e depois do tratamento para episódio maníaco agudo. Devido ao tamanho amostral não existe poder estatístico para excluir a possibilidade de alterações nos níveis destes marcadores inflamatórios

**Descritores:** Citocinas, Inflamação, Transtorno Bipolar

## ABSTRACT

**Objective:** Several studies correlated cytokine level abnormalities with bipolar disorder. In this study we evaluated cytokine levels in bipolar patients before and after treatment for acute mania. Diagnoses were made using the Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID-I.

**Methods:** We selected 23 bipolar patients in acute manic episode. IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  serum levels were accessed before and after treatment for manic episode.

**Results:** No statistically significant differences in IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  serum levels were observed before and after treatment for acute mania. Due to sample size it was not possible to control confusion factors as body mass index or number of previous episodes.

**Conclusions:** No differences in cytokine serum levels were found before and after treatment for acute mania. There are several limitations in this study, such as small sample size, variation in the time between sampling and different treatment regimens

**Descriptors:** Cytokines, bipolar disorder, inflammation



## INTRODUCTION

Bipolar Disorder (BD) is a chronic and highly disabling mood disorder characterized by high rates of relapse, persistent subsyndromal symptomatology, significant psychosocial dysfunction, elevated mortality owing to suicide and an increased incidence of serious medical disorders (1).

Multiple lines of evidence indicate that bipolar disorder is a systemic disease, with widespread biochemical alterations occurring in and beyond the central nervous system. Current hypotheses regarding the neurobiological background for bipolar disorder point towards defects in cellular energy regulation, the immune system and expression of neurotrophic factors along with epigenetic alterations as core elements in the pathophysiology of the disorder. (2)

In BD, biomarkers may be useful tools in detecting disease activity associated with various mood states (a 'state marker') or identifying specific features that are observed in the long-term course of the illness (a 'trait marker'). 'State markers' could help in differentiating between opposite poles (mania vs depression) or may be only useful when measured during a specific mood episode.(3)

Multiple reports of cytokines abnormalities have been demonstrated in recent clinical studies, including interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-8 and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  (4-7). It has been demonstrated that manic patients with BD have increased IL-6 and TNF- $\alpha$  protein(7). Kim et al, reported increased production of interleukin-6 (IL-6) and TNF- $\alpha$  during mania when compared with nonbipolar subjects (5). Among such patients, IL-6 levels returned to the baseline after 6 weeks of treatment with mood stabilizers, but TNF- $\alpha$  level continued high. O'Brien et al. described that both

mania and bipolar depression are associated with increased production of proinflammatory cytokines IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ , even with the use of mood stabilizers or antipsychotic medication (7). Ortiz-dominguez et al. described that bipolar patients during manic episode showed an increase in TNF- $\alpha$  and IL-4 values, with a low concentration of IL-1 and IL-2 (6). In another study, IL-2, IL-4 and IL-6 were increased during mania (4).

Two recent meta-analysis evaluated cytokines in bipolar disorder. Modabbernia et al described that TNF- $\alpha$  and sIL-2R,IL-6, sTNFR1, and IL-1RA concentrations were abnormal during active phases of the disorder and levels of some cytokines such as TNF- $\alpha$  and IL-6 normalize during the euthymic phase, whereas levels of others such as sIL-2R remains abnormal (8). Munkholm et al reported that levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), the soluble tumor necrosis factor receptor type 1 (sTNF-R1) and the soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) were elevated in manic patients compared with healthy control subjects. Levels of sTNF-R1 and TNF- $\alpha$  were elevated in manic patients compared to euthymic patients(2).

The purpose of this study is to evaluate levels of IL-2, IL-4, IL-6, IL10, TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  within the same individual during a manic episode and after clinical stabilization.

## MATERIALS AND METHODS

Patients with BD were recruited at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil. All subjects had a comprehensive clinical interview by a psychiatrist. The diagnosis of BD was established based on all the available clinical information and confirmed with a Structured Clinical Interview for DSM-IV – Axis I (SCID-I) and a standard protocol to assess psychopathology and clinical features.

Baseline assessment including blood sampling was performed at admission to the psychiatric unit. Patients had to fulfill DSM-IV criteria for a manic episode. Treatment was naturalistic according to available clinical guidelines<sup>(19)</sup>, at the attending psychiatrist's discretion. Patients did not have significant comorbid medical conditions. Mood symptoms were assessed with the Young Mania Rating Scale (YMRS)<sup>(20)</sup> and the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), 21-item version.<sup>(21)</sup> A second assessment was done after remission of manic symptoms. Patients were considered euthymic if they scored <7 on both YMRS and HDRS scales.

Patients gave written informed consent before entering the study. All procedures described in this study received approval from the local ethics committee.

Five milliliters of blood were withdrawn from each subject by venipuncture into a free-anticoagulant vacuum tube. The blood was immediately centrifuged at 3000xg for 5 min, and serum was kept frozen at -80°C until assayed.

Serum cytokines were measured according to the procedures supplied by the manufacturer using sandwich ELISA kits for TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 and IL-17A (DuoSet, R&D Systems, Minneapolis, Minn., USA). All samples were assayed in duplicates and on the same plate. The detection limits for these assays were 5pg/ml. In brief, the capture antibody (concentration provided by the manufacturer) was diluted in PBS, added to each well and left overnight at 4 °C. The plate was washed 4 times in PBS with 0.05% Tween-20 (Sigma, St. Louis, Mo., USA). The plate was blocked with 1% bovine serum albumin and incubated for 1 h at room temperature before washing 4 times with PBS and 0.05% Tween-20. The samples and standards were added and the plate incubated overnight at 4 °C. After washing the plate, detection antibody (concentration provided by the manufacturer) diluted in PBS was added. The plate was incubated for 2 h at room temperature. After washing

the plate, streptavidin (DuoSet, R&D Systems) was added and the plate incubated for 30 min. At last, color reagent *o*-phenylenediamine (Sigma) was added to each well, and the reaction was allowed to develop in the dark for 15 min. The reaction was stopped with the addition of 1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> to each well. The absorbance was read on a plate reader at 492 nm wave length (Emax, Molecular Devices, Minneapolis, Minn., USA).

Statistical analyses were performed using SPSS software version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Analysis was performed using related samples Wilcoxon signed rank test. Significance was considered when  $P < 0.05$ . The sample had a non-parametric distribution.

## RESULTS

Twenty three bipolar patients were enrolled in the study (11 males and 12 females). The mean age of the patients was 38.43 (SD 16.563).

The median and percentiles 25 and 75 for BMI were 24.45 (22.49/30.22). BMI was defined as weight divided by the square of height.

The median and percentiles 25 and 75 for the time between acute episode and remission were 26 days (21/49)

The table 1 shows clinical parameters.

The median (IR) HAM-D and YMRS scores in the manic state were 3.00(1.50/5.00) and 28.00(19.00/31.50) versus 1.00(0.25/2.75) and 1.00(0.25/4.00) in euthymic state.

No statistically significant differences were found in IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  levels between manic and eutimic patients, as seen in figure 1

## DISCUSSION

There is increasing evidence that chronic inflammation is part of the pathophysiology of BD(9) Recent systematic reviews and meta-analysis associates BD with abnormalities in cytokines and other inflammatory markers (2, 8). Available evidence indicates that bipolar disorder and inflammation are linked through shared genetic polymorphisms and gene expression as well as altered cytokine levels during symptomatic intervals. However, results are inconsistent (10).

Certain components of the immune system seems to be state dependent in mood disorders. In mania elevation of IL-6 resolves with clinical remission, but TNF- $\alpha$  remains elevated in euthymic state (5). Knijff et al reported normalization of IL-1 $\beta$  and IL6 level in monocytes in bipolar disorder (11). Such state markers would be useful detecting disease activity and response to treatment(3). Two studies from Tsai and colleagues showed that plasma soluble interleukin-2 and interleukin-1 receptor levels reduced after treatment for acute mania(12, 13)

Our findings shows no significant differences in IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- $\alpha$  and INF levels between the same patients during manic and euthymic phases. The study has several limitations. Due to sample size it was not possible to control factors such as body mass index and number of episodes. For the same reason, the study has no statistical power to determine if there is no variation in cytokines between manic and euthymic phases.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported by FIPE-HCPA (Fundo de Incentivo a Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

1. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar disorders*. 2013 Feb;15(1):1-44. PubMed PMID: 23237061. Epub 2012/12/15. eng.
2. Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2013 Jan 10;144(1-2):16-27. PubMed PMID: 22749156. Epub 2012/07/04. eng.
3. Frey BN, Andreazza AC, Houenou J, Jamain S, Goldstein BI, Frye MA, et al. Biomarkers in bipolar disorder: A positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2013 Apr;47(4):321-32. PubMed PMID: 23411094. Epub 2013/02/16. eng.
4. Brietzke E, Kauer-Sant'Anna M, Teixeira AL, Kapczinski F. Abnormalities in serum chemokine levels in euthymic patients with bipolar disorder. *Brain, behavior, and immunity*. 2009 Nov;23(8):1079-82. PubMed PMID: 19406226. Epub 2009/05/02. eng.
5. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2007 Dec;104(1-3):91-5. PubMed PMID: 17434599. Epub 2007/04/17. eng.
6. Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar disorders*. 2007 Sep;9(6):596-602. PubMed PMID: 17845274. Epub 2007/09/12. eng.
7. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *Journal of affective disorders*. 2006 Feb;90(2-3):263-7. PubMed PMID: 16410025. Epub 2006/01/18. eng.
8. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of 30 Studies. *Biological psychiatry*. 2013 Feb 15. PubMed PMID: 23419545. Epub 2013/02/20. Eng.
9. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2011 Jan;35(3):804-17. PubMed PMID: 20934453. Epub 2010/10/12. eng.
10. 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. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009 Aug;70(8):1078-90. PubMed PMID: 19497250. Epub 2009/06/06. eng.

11. Knijff EM, Breunis MN, Kupka RW, de Wit HJ, Ruwhof C, Akkerhuis GW, et al. An imbalance in the production of IL-1beta and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. *Bipolar disorders*. 2007 Nov;9(7):743-53. PubMed PMID: 17988365. Epub 2007/11/09. eng.

12. Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *Journal of affective disorders*. 2001 May;64(2-3):185-93. PubMed PMID: 11313085. Epub 2001/04/21. eng.

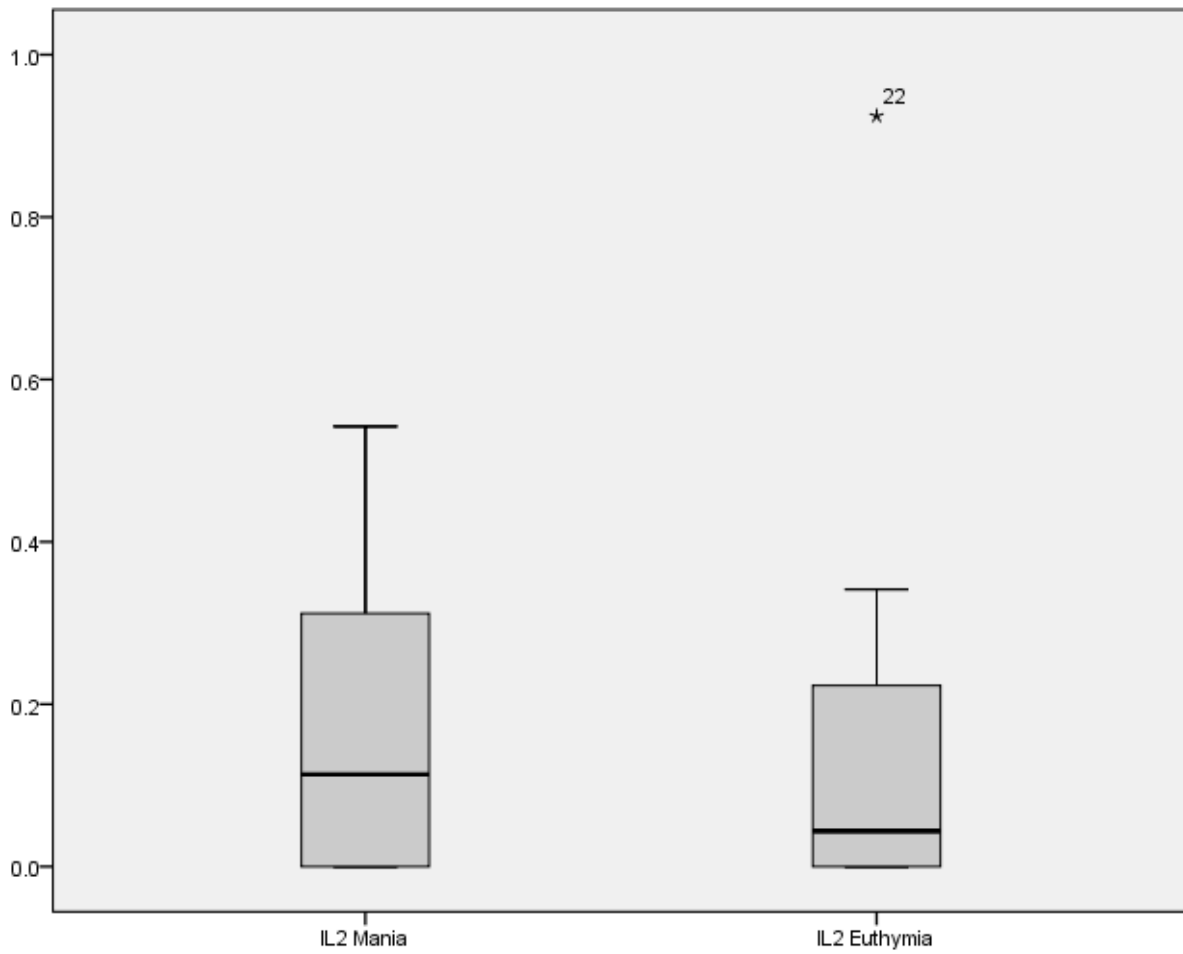
13. Tsai SY, Chung KH, Wu JY, Kuo CJ, Lee HC, Huang SH. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2012 Jan;136(1-2):110-6. PubMed PMID: 21962564. Epub 2011/10/04. eng.

**Table 1: Clinical parameters**

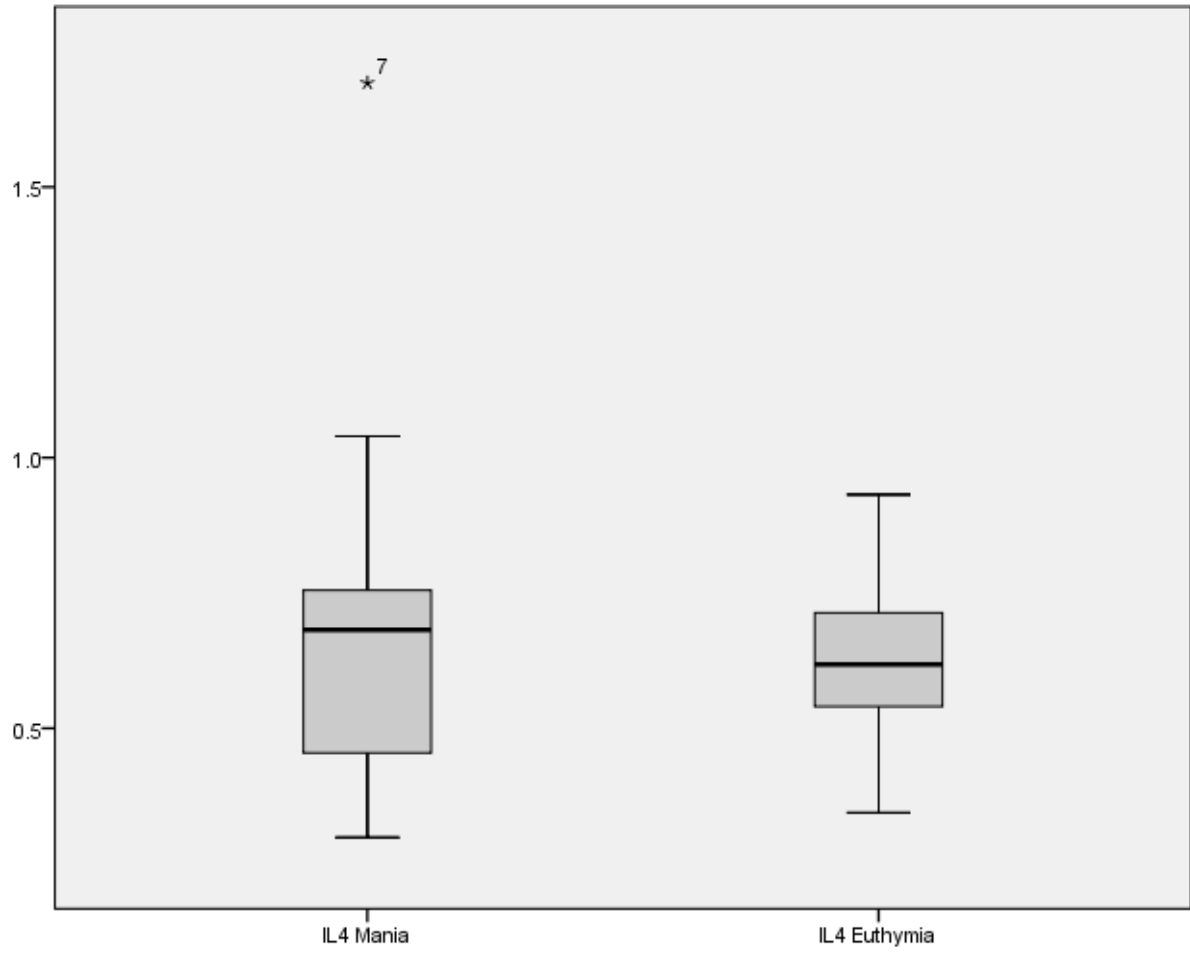
	Age	BMI	YMRS before treatment	YMRS after treatment	HAM-D before treatment	HAM-D after treatment	Treatment duration
N=23							
Mean	38,43	27,4073	26,87	3,64	4,09	2,18	41,0435
Median	32,00	24,4550	29,00	1,50	4,00	1,00	26,0000
Std. Deviation	16,563	8,59738	7,387	4,796	2,644	2,666	36,65252
Percentiles							
25	24,00	22,4900	19,00	,75	2,00	,00	21,0000
50	32,00	24,4550	29,00	1,50	4,00	1,00	26,0000
75	48,00	30,2250	33,00	4,50	5,00	2,25	49,0000



**Figure 1. Median serum levels of IL-2, IL-4, IL-6, IL10, TNF-alpha , INF-γ and IL-17a before and after treatment for acute mania. Related-samples Wilcoxon Signed Rank Test**

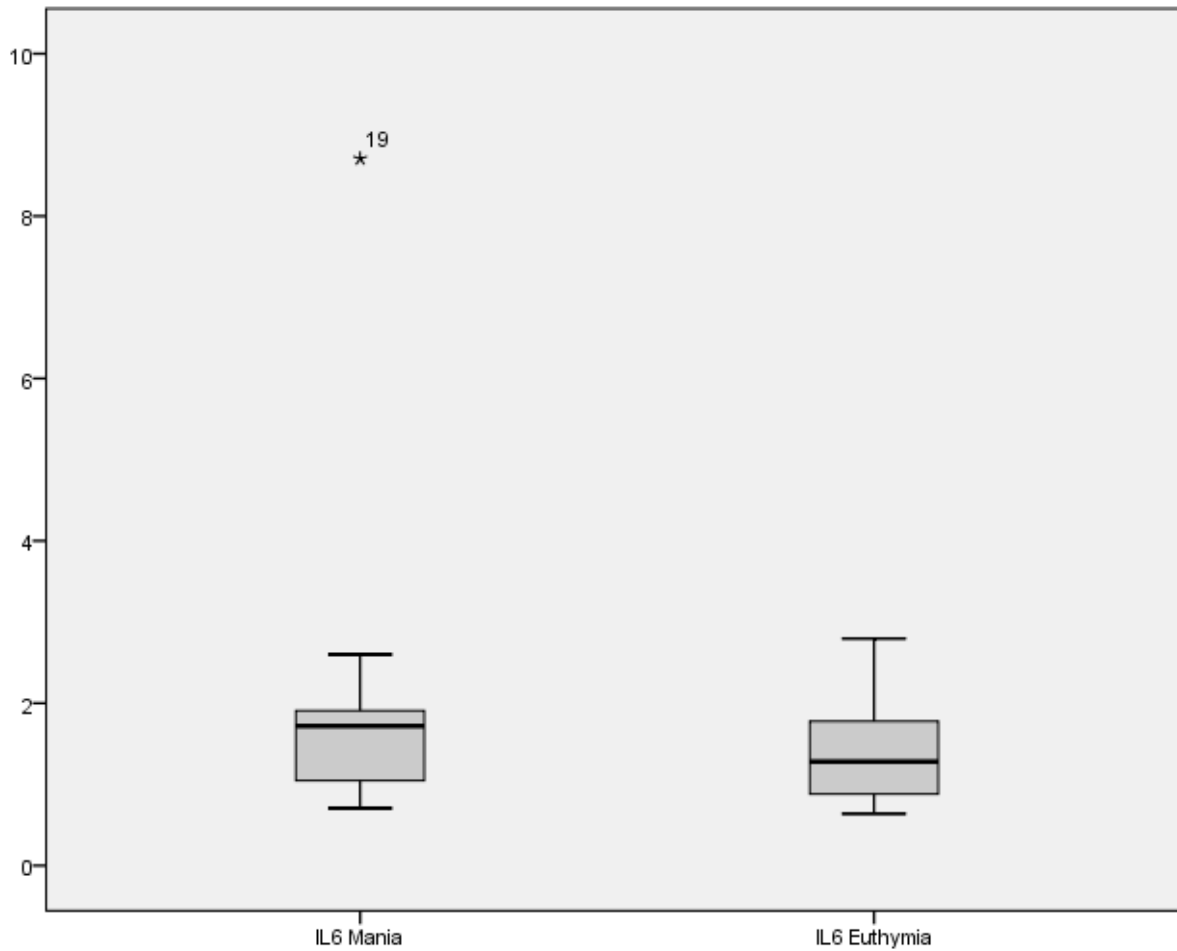


**(a) P= 0,335**

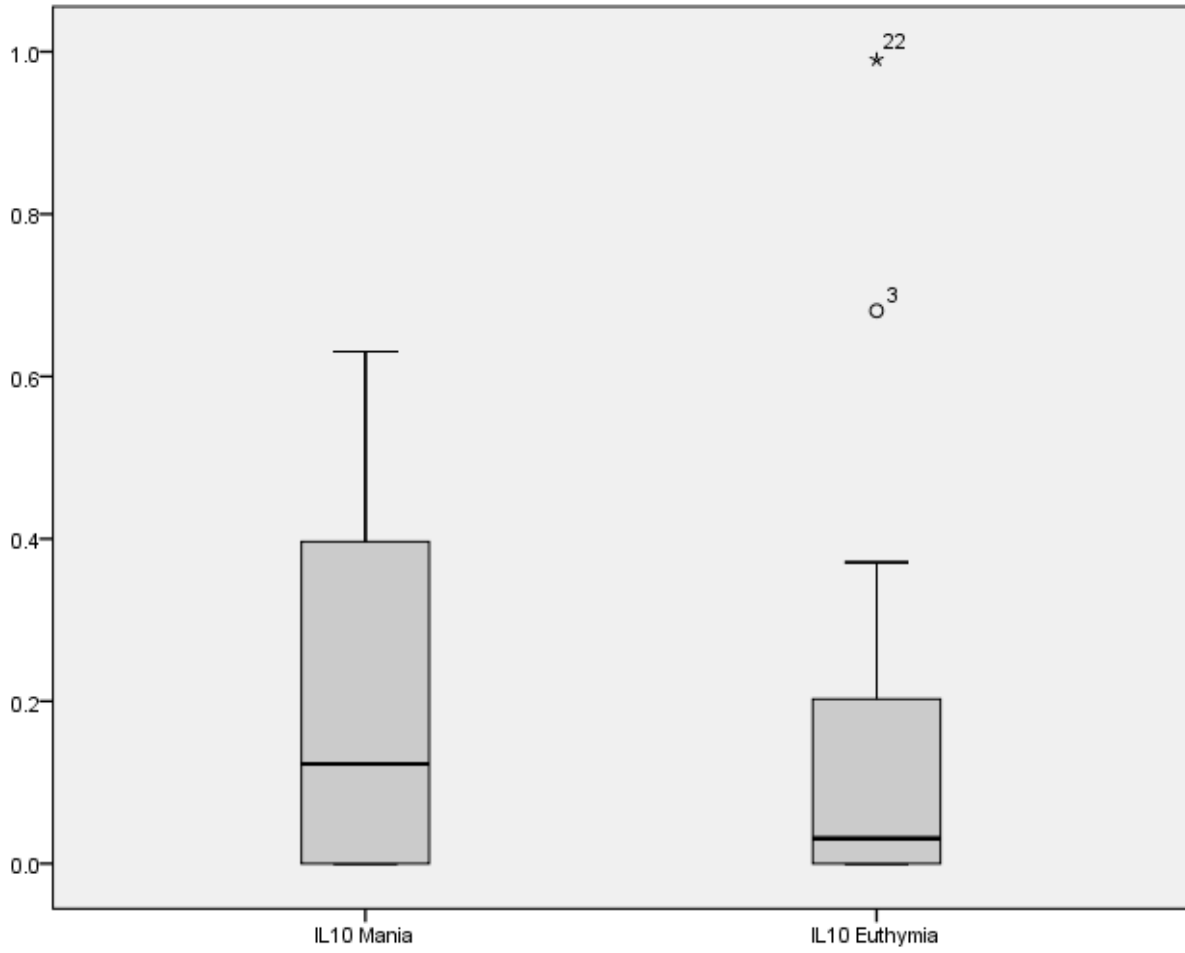


**(b) P= 0,648**

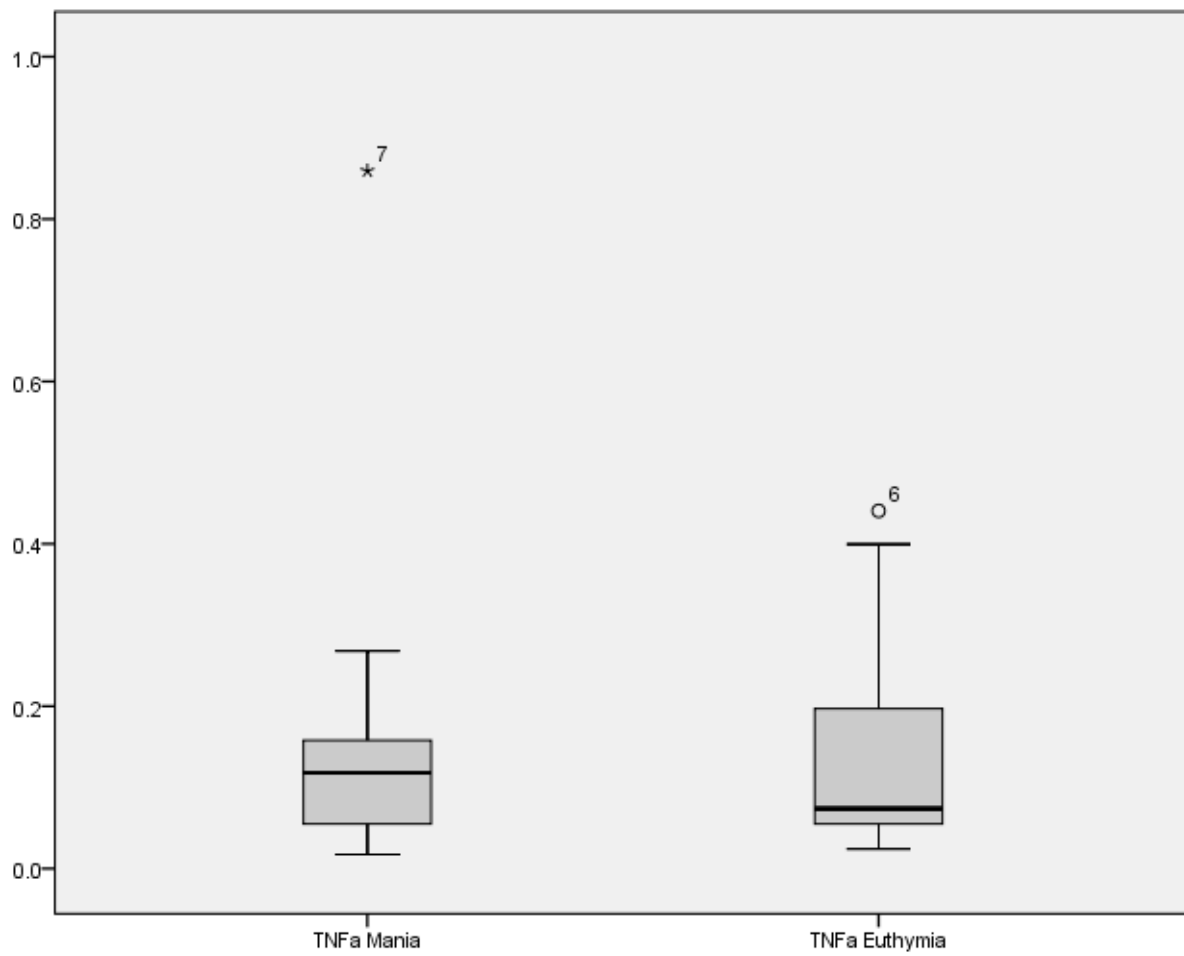
(c)significance 0,094



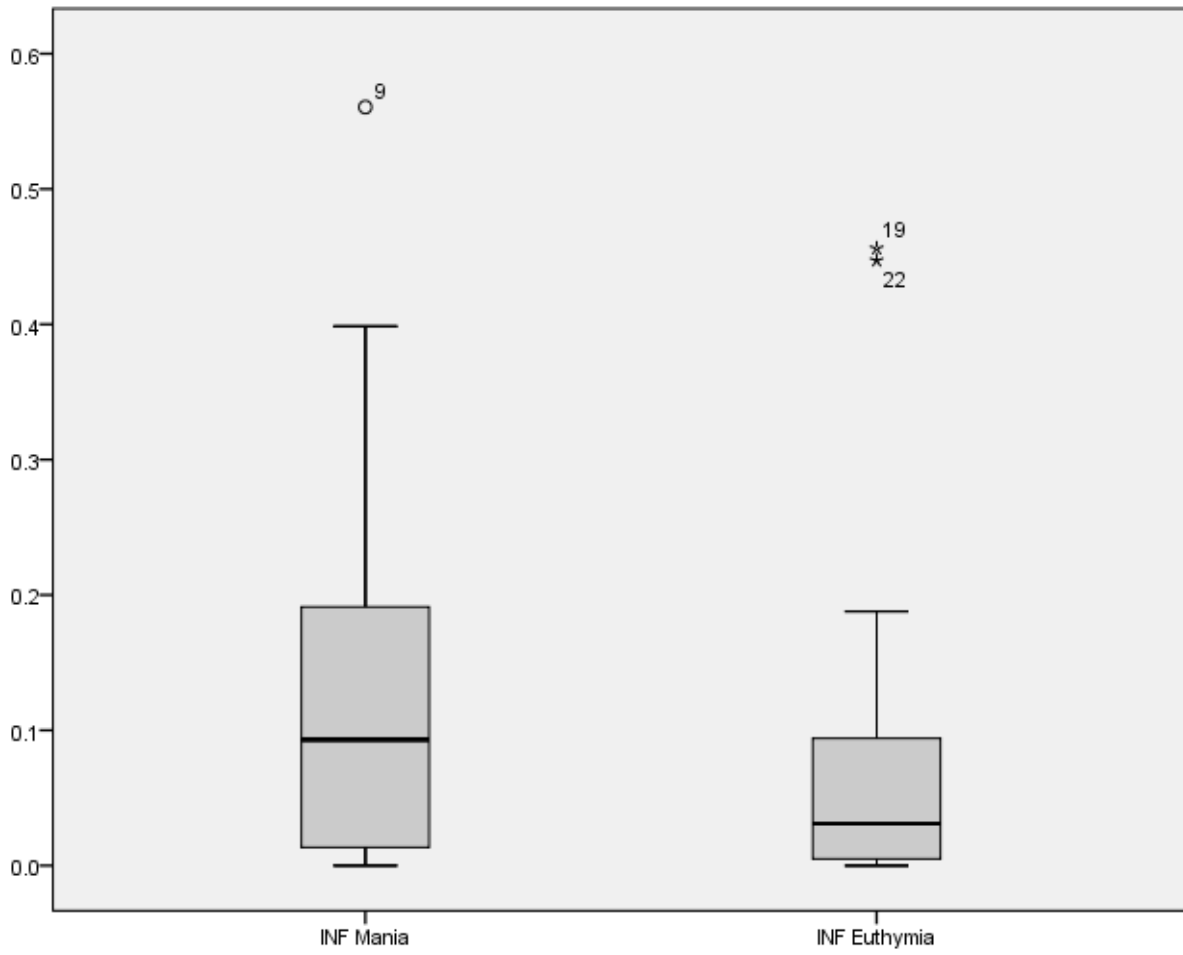
(c) P= 0,094



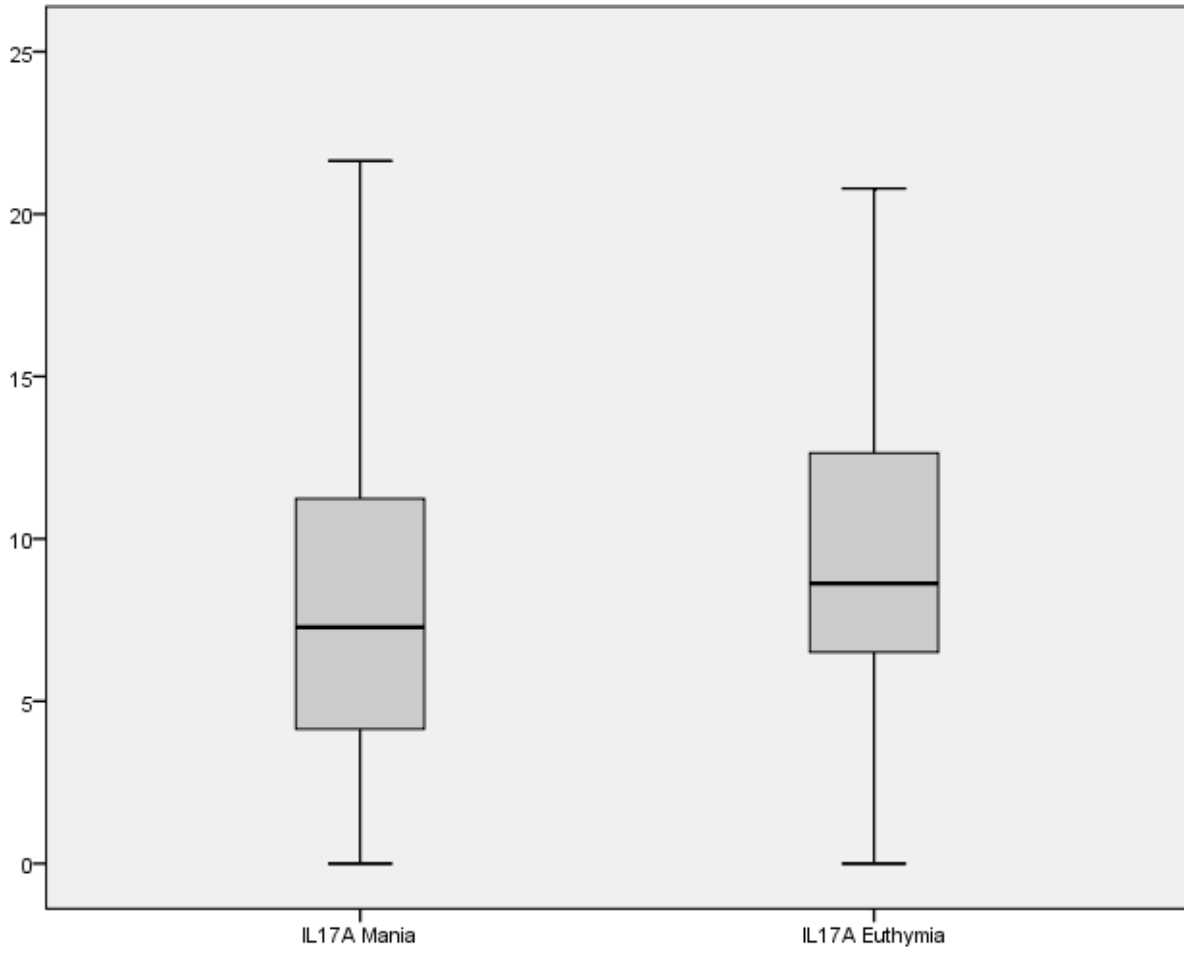
**(d) P= 0,227**



(e)  $P=0,543$



(f)  $P=0,212$



**(g) P= 0,447**

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os critérios diagnósticos atuais dos transtornos psiquiátricos, baseados puramente no relato subjetivo do paciente e na observação de seu comportamento carecem de validação biológica consistente. Isso contrasta com outras áreas da medicina em que biomarcadores tem utilidade no diagnóstico e nas decisões terapêuticas. Marcadores biológicos ou biomarcadores são medidas que quantificam processos biológicos como o estado de uma doença ou resposta ao tratamento. As características ideais de um biomarcador são: acurácia, reprodutibilidade, facilidade de interpretação, adequadas sensibilidade e especificidade e associação com resposta ao tratamento(Frey, 2013).

O objetivo do presente estudo foi investigar os níveis séricos de marcadores inflamatórios em pacientes bipolares em um episódio de mania e após sua estabilização clínica. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas antes e após o tratamento do episódios maníaco agudo nos níveis de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  e IL-17a. Entretanto, não é possível determinar com clareza a inexistência de associação entre as variáveis biológicas e o estado clínico dos pacientes. Isso ocorre devido ao pequeno tamanho amostral (n=23) que limita o poder estatístico do estudo. É interessante notar que a realização de estudos de seguimento com marcadores biológicos em pacientes em fase aguda da doença pode ser desafiador, devido às dificuldades inerentes a coletas seriadas nesta população e também às dificuldades ligadas às dosagens destas substâncias.



Além disso, fatores de confusão também não puderam ser controlados devido ao limitado tamanho amostral. É bem conhecido os efeitos do índice de massa corpórea e tabagismo como potenciais fatores de confusão (Moddabernia, 2013). O uso de determinados medicamentos como lítio, ácido valpróico ou mesmo eletroconvulsoterapia também pode determinar alterações em marcadores inflamatórios (Kronfol, 2000). Outro fator a ser considerado é o tempo de doença. Este parece estar associado a modificações no perfil de interleucinas de pacientes bipolares (Kauer-Santana, 2009).

Em vista do exposto acima, deve ser considerada a necessidade de realização de estudos maiores com capacidade para controlar estes potenciais fatores de confusão. Através disso, poderíamos clarificar se as citocinas são um “state marker” no TB ou mesmo se alterações nos níveis de citocinas poderiam preceder o aparecimento de sintomas afetivos, tornando-se assim um preditor de recorrência (Munkholm, 2013). Como argumentam Singh e Rose (2009), é provável que seja necessário um conjunto de biomarcadores combinados a fatores de risco ambientais para compor um algoritmo confiável. Uma proposta recente é o índice de toxicidade sistêmica, proposto por Kapczinski e colaboradores (2010) em que avalia diversos marcadores periféricos do TB incluindo interleucinas IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ , e compara o episódio agudo do TB a um estado tóxico como a sepse.

A compreensão do papel da inflamação e outros fenômenos biológicos ligados ao TB mostra-se vital, uma vez que, podem auxiliar tanto em aspectos diagnósticos e prognósticos quanto em uma melhor compreensão do transtorno pelos pacientes e familiares, aproximando-o de uma condição médica geral.

## ANEXO 1

### Escalas

- Escala de Young - Mania

#### 01. Humor e afeto elevados

- (0) Ausência de elevação do humor ou afeto
- (1) Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado.
- (2) Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, autoconfiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento.
- (3) Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso.
- (4) Eufórico; risos inadequados, cantando.
- (X) Não avaliado

#### 02. Atividade motora - energia aumentada

- (0) Ausente
- (1) Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora
- (2) Apresenta-se animado ou com gestos aumentados
- (3) Energia excessiva; às vezes hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado).
- (4) Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado).
- (X) Não avaliado

#### 03. 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 outras pessoas.
- (X) Não avaliado

#### 04. Sono

- (0) Não relata diminuição do sono
- (1) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual.
- (2) Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual.

- (3) Relata diminuição da necessidade de sono
- (4) Nega necessidade de sono
- (X) Não avaliado

#### 05. Irritabilidade

- (0) Ausente
- (2) Subjetivamente aumentada
- (4) Irritável em alguns momentos durante a 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.
- (X) Não avaliado

#### 06. Fala (velocidade e quantidade)

- (0) Sem aumento
- (2) Percebe-se mais falante do que o seu habitual
- (4) Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborréico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala).
- (6) Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador).
- (8) Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).
- (X) Não avaliado

#### 07. Linguagem - Distúrbio do pensamento

- (0) Sem alterações
- (1) Circunstancial; pensamentos rápidos.
- (2) Perde objetivos do pensamento; muda de assuntos freqüentemente; pensamentos muito acelerados
- (3) Fuga de idéias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante
- (4) Incoerência; comunicação impossível.
- (X) Não avaliado

#### 08. Conteúdo

- (0) Normal
- (2) Novos interesses e planos compatíveis com a condição sócio-cultural do paciente, mas questionáveis.
- (4) Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição sócio-econômica do paciente; hiper-religioso.
- (6) Ideias supervalorizadas
- (8) Delírios

(X) Não avaliado

#### 09. Comportamento disruptivo agressivo

- (0) Ausente, cooperativo.
- (2) Sarcástico; barulhento, às vezes, desconfiado.
- (4) Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada.
- (6) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.
- (X) Não avaliado

#### 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.
- (X) Não avaliado

#### 11. Insight (discernimento)

- (0) Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento
- (1) Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento.
- (2) Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento.
- (3) Insight ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento.
- (4) Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento.
- (X) Não avaliado

- Escala de Hamilton - Depressão

#### 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. Ideias 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. Ideias 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 ideias 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:

Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;

Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Frequência urinária; Sudorese

- 0. Ausente :
- 1. Leve
- 2. Moderada
- 3. Grave
- 4. Incapacitante

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS

- 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 frequentes, pedidos de ajuda, etc.
4. Ideias 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. CONSCIÊNCIA

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.

## ANEXO 2 Protocolos

### Protocolo de pacientes

**Hospital de Clínicas de Porto Alegre**  
**Serviço de Psiquiatria**  
 Programa de Tratamento do Transtorno de Humor Bipolar  
 Laboratório de Psiquiatria Experimental

Protocolo n° \_\_\_\_\_

**Data do preenchimento:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Entrevistador:** \_\_\_\_\_

#### 1. Identificação

1.1. Prontuário HCPA: \_\_\_\_\_

1.2. Nome Completo: \_\_\_\_\_

1.3. Sexo: 1- masculino 2- feminino

1.4. Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1.5. Idade: \_\_\_\_ anos

1.6. Etnia: 1- branco 2- não-branco

1.7. Situação Conjugal: 1- solteiro 2- casado ou companheiro fixo  
 3- separado ou divorciado 4- viúvo

1.8. Ocupação: 1- estudante 2- com ocupação (remunerada): \_\_\_\_\_

3- sem ocupação (não aposentado) 4- dona de casa

5- em auxílio-doença 6- aposentado por invalidez

7- aposentado por tempo serviço

1.9. Renda Individual: 1- sim 2- não

1.10. Renda Familiar: R\$ \_\_\_\_\_ (US\$ \_\_\_\_\_)

1.11. Escolaridade: \_\_\_\_ Grau 1-Completo 2- Incompleto

( \_\_\_\_ anos de estudo completos)

1.12. Repetência escolar: \_\_\_\_\_ anos repetidos

1.13. Sabe ler e escrever? 1- sim 2- Não



1.14. Endereço : \_\_\_\_\_

1.15. Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

1.16. Telefone para contato: 1- \_\_\_\_\_

2 - \_\_\_\_\_

1.17. **Peso** atual (medido): \_\_\_\_\_ Kg **Altura** (medida): \_\_\_\_\_ m

IMC: \_\_\_\_\_ [Peso ÷ (altura)<sup>2</sup>]

1.18. Menor peso da vida adulta (acima 18 anos): \_\_\_\_\_ Kg / idade \_\_\_\_\_

1.19. Maior peso ao longo da vida: \_\_\_\_\_ Kg / idade \_\_\_\_\_

1.20. Mudança no tamanho da roupa antes e depois do tratamento psiquiátrico:

1-sim 2-não 9-não sei Se sim, do tamanho \_\_\_\_\_ para tamanho \_\_\_\_\_

## 2. Características da Doença

2.1. Idade do 1º episódio: \_\_\_\_\_ anos (Tempo de evolução da doença: \_\_\_\_\_ anos)

2.2. Tipo do 1º episódio: 1 – Mania 2 – Depressão 3 – Misto

4- Hipomania 9- Não sabe

2.3. Idade que recebeu diagnóstico médico: \_\_\_\_\_ anos

2.4. Idade que usou medicação psiquiátrica pela primeira vez: \_\_\_\_\_ anos

(com indicação médica) Qual: \_\_\_\_\_

2.5. Idade que usou estabilizador do humor pela primeira vez: \_\_\_\_\_ anos

(com indicação médica) Qual: \_\_\_\_\_

2.6. Presença psicose no 1º episódio: 1-Sim 2-Não 9- Não sabe

2.7. 1º crise desencadeada por substância: 1- Sim 2- Não

Se sim: 1- Antidepressivo, Qual:

2- Maconha

3- Cocaína

4- Álcool

5 - Anorexígeno, qual: ( ) Anfetamina ( ) Sibutramina

6- Estimulantes (energéticos)

7- Hormônios, qual: ( ) anabolizantes ( ) tireóide

7- Outros, Qual: \_\_\_\_\_

2.8. Hospitalizações Psiquiátricas: 1- sim 2- não Se sim, quantas: \_\_\_\_\_

2.9. Idade na 1ª hospitalização psiquiátrica: \_\_\_\_\_ anos

Tipo de episódio(DSM-IV): 1 – Mania 2 – Depressão 3 – Misto

4- Hipomania 9- Não sabe

2.10. Idade na última hospitalização: \_\_\_\_\_ anos

Tipo de episódio (DSM-IV): 1 – Mania 2 – Depressão 3 – Misto

4- Hipomania 9- Não sabe

2.11. Ciclador rápido (4 ou mais episódios em um ano): 1- sim 2- não

2.12. Realizou ECT: 1-sim 2- não

Se sim, quantas séries: \_\_\_\_\_

2.13. Tentativa de suicídio: 1-sim 2-não

Se sim, número: \_\_\_\_\_ vezes

Tipo tentativa: 1- arma fogo 2- enforcamento 3-cortar pulsos 4- medicação

5- pular de local alto 6-outro, qual: \_\_\_\_\_

### **3. Hábitos**

3.1. Tabagismo Passado: 1- sim 2- não Se sim, tempo uso: \_\_\_\_\_ anos

Tabagismo Atual: 1 – sim 2 - não Se sim, maior n° cigarros/dia: \_\_\_\_\_

3.2. Uso Atual Chá: 1 – sim 2 – não

Chimarrão: 1 – sim 2 – não

Café: 1 – sim 2 – não

#### 4. Tratamento Psiquiátrico

4.1. Você já foi submetido a algum tratamento psiquiátrico?  Sim  Não

Quais **medicamentos** você tomou para qualquer dos comportamentos/ problemas psiquiátricos?

Nome da Medicação	Já usou alguma vez?		Uso Atual		Dose Atual (total/dia)
	Sim	Não	Sim	Não	
Alprazolam ( <b>Frontal</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Ac. Valpróico ( <b>Depakene</b> ) / Divalproato ( <b>Depakote</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Amitriptilina ( <b>Tryptanol</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Biperideno ( <b>Akineton</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Bupropiona ( <b>Zyban</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Carbamazepina ( <b>Tegretol</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Citalopram ( <b>Cipramil</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Clomipramina ( <b>Anafranil</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Clonazepam ( <b>Rivotril</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Clonidina ( <b>Atensina</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Clorpromazina ( <b>Amplictil</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Clozapina ( <b>Leponex</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Diazepam ( <b>Valium</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Escitalopram ( <b>Lexapro</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Fluoxetina ( <b>Prozac</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Haloperidol ( <b>Haldol</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Imipramina ( <b>Tofranil</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Lítio ( <b>Carbolitium</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Levomepromazina ( <b>Neozine</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Lamotrigina ( <b>Lamictal</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Metilfenidato ( <b>Ritalina</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Mirtazapina ( <b>Remeron</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Olanzapina ( <b>Zyprexa</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Paroxetina ( <b>Aropax</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Pimozida ( <b>Orap</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Quetiapina ( <b>Seroquel</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Risperidona ( <b>Risperdal</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Sertralina ( <b>Zoloft</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Sulpirida ( <b>Equilid; Sulpan</b> )	Sim	Não	Sim	Não	

Venlafaxina ( <b>Efexor</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
<b>Outras:</b>	Sim	Não	Sim	Não	
	Sim	Não	Sim	Não	

### **5. História Familiar de Doença Psiquiátrica:**

- |  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| <b>1- BipV:</b> com diagnóstico de TH Bipolar validado | <b>5-</b> Alucinações / “ficou louco” |
| <b>2-</b> Internações psiquiátricas                    | <b>6-</b> Suicídio                    |
| <b>3-</b> Uso de Lítio                                 | <b>7-</b> Tentativas de suicídio      |
| <b>4-</b> Uso de antipsicótico                         | <b>8-</b> Álcool e drogas             |

Parentes	+	-	?	Transtorno psiquiátrico
Mãe				
Pai				
Irmãos				
Nº Total:				
Filhos				
Nº Total:				
Avó materna				
Avô materno				
Avó paterna				
Avô paterno				
Tios maternos				
Nº Total:				
Tios paternos				
Nº Total				
Primos Maternos				
Primos Paternos				

5.1. Nº familiares de 1º grau acometidos por Transtorno Bipolar (BipV): \_\_\_\_\_ membros

5.2. Nº familiares de 1º grau acometidos por outras doenças psiquiátricas: \_\_\_\_\_ membros

## **6. Fatores relacionados ao sexo feminino**

(Obs: codificar para sexo masculino: 9- não se aplica)

6.1. Uso atual de método anticoncepcional: 1-sim 2-não

Se sim, Qual (is): 1-Anticoncepcional oral (pílula) 2- DIU  
3-Camisinha 4- Diafragma 5- coito interrompido 6- L.Tubária  
7- Vasectomia do marido 8- tabelinha \_10- outro, qual: \_\_\_\_\_

6.2. Gestações: \_\_\_\_\_

6.3. Partos Normais: \_\_\_\_\_

6.4. Partos cesáreos: \_\_\_\_\_

6.5. Abortos: \_\_\_\_\_ espontâneos  
\_\_\_\_\_ provocados

6.6. Menopausa: 1-sim 2-não Se sim, idade: \_\_\_\_\_anos.

6.7. Terapia de Reposição Hormonal (atual): 1-sim 2-não

## 7. História de Doenças Clínicas (atual e passada)

Use Quadro.

7.1. Você já teve alguma destas doenças? Marcar com um **X**

(Por favor, não deixe nada em branco)

1	sim	Não	não sei	Quando	Infecção SNC (Poliomielite, encefalite, meningite)
2	sim	Não	não sei	Quando	Infecção frequente da garganta
3	sim	Não	não sei	Quando	Coma
4	sim	Não	não sei	Quando	Convulsão/ataques
5	sim	Não	não sei	Quando	Ferimentos na cabeça (com perda de consciência)
6	sim	Não	não sei	Quando	Enxaqueca
7	sim	Não	não sei	Quando	Asma
8	sim	Não	não sei	Quando	Diabetes
9	sim	Não	não sei	Quando	Hipotireoidismo
10	sim	Não	não sei	Quando	Hipertireoidismo
11	sim	Não	não sei	Quando	Febre Reumática
12	sim	Não	não sei	Quando	Derrame cerebral
13	sim	Não	não sei	Quando	
14	sim	Não	não sei	Quando	

Se **SIM** para qualquer dos itens acima,

Qual (is) doença (s) foi (ram) diagnosticada(s) por um médico?

Anote o (s) nº correspondentes (linhas acima):

\_\_\_\_\_

Você é portador de alguma doença não perguntada?

Qual? \_\_\_\_\_

## **8. Desenvolvimento**

8.1. Qual a idade da sua mãe quando você nasceu? \_\_\_\_\_ (marque **99** se não souber)

8.2. Existiu alguma intercorrência durante a sua gestação? (infecções, traumas)

sim       não       não sei

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

8.3. Durante a sua gestação sua mãe fez uso de

Medicações?  sim       não       não sei

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

Drogas?  sim       não       não sei

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

Cigarro?  sim       não       não sei

Álcool?  sim       não       não sei

8.6. Seu parto foi 1-normal ou 2- cesareana ?

8.7. Existiu alguma complicação durante o seu nascimento como

Prematuridade  sim       não       não sei

Circular de cordão  sim       não       não sei

Uso de fórceps  sim       não       não sei

8.8. Você teve alguma complicação após o nascimento, necessitando hospitalização?

sim       não       não sei

8.9. Você teve algum atraso no desenvolvimento? (sentar, caminhar, falar)

sim       não       não sei

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brietzke E, Kapczinski F. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2008 Aug 1;32(6):1355–61.
- Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. Elsevier B.V.; 2009 Aug;116(3):214–7.
- Chen YW, Dilsaver SC. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biological psychiatry*. 1996 May 15;39(10):896–9.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition (Text Revision). 4th ed. Amer Psychiatric Pub; 2000.
- Dilsaver SC, Chen YW, Swann a C, Shoaib a M, Tsai-Dilsaver Y, Krajewski KJ. Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-manía and pure-manía. *Psychiatry research*. 1997 Nov 14;73(1-2):47–56.
- Dinarello CA. NIH Public Access. 2011;37(Suppl 1):1–19.
- Frey BN, Andreazza AC, Houenou J, Jamain S, Goldstein BI, Frye M a, et al. Biomarkers in bipolar disorder: A positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2013 Feb 14;
- 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. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009 Aug;70(8):1078–90.
- Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of affective disorders*. 2003 Jan;73(1-2):123–31.



- Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PVS, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Molecular psychiatry*. 2010 Aug;15(8):784–6.
- Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PVS, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*. 2011 Feb;45(2):156–61.
- Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes F a, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2008 Jan;32(4):675–92.
- Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2009 May;12(4):447–58.
- Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, West S a, Sax KW, Hawkins JM, et al. 12-Month Outcome of Patients With Bipolar Disorder Following Hospitalization for a Manic or Mixed Episode. *The American journal of psychiatry*. 1998 May;155(5):646–52.
- Kennedy N, Everitt B, Boydell J, Van Os J, Jones PB, Murray RM. Incidence and distribution of first-episode mania by age: results from a 35-year study. *Psychological Medicine*. 2005 Jun;35(6):855–63.
- Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychological medicine*. 1997 Oct;27(5):1079–89.
- Kim Y-K, Jung H-G, Myint A-M, Kim H, Park S-H. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2007 Dec;104(1-3):91–5.
- Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *American Journal of Psychiatry*. Am Psychiatric Assoc; 2000;157(5):683–94.

- Merikangas KR, Hirschfeld RMA, Petukhova M, Ph D, Kessler RC. NIH Public Access. Archives of General Psychiatry. 2007;64(5):543–52.
- Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM a. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. Bipolar disorders. 2008 Feb;10(1 Pt 2):144–52.
- Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of 30 Studies. Biological psychiatry. 2013 Feb 15. PubMed PMID: 23419545. Epub 2013/02/20
- Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2012/07/04 ed. 2013;144(1-2):16–27.
- O'Brien SM, Scully P, Scott L V, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. Journal of affective disorders. 2006 Feb;90(2-3):263–7.
- Ortiz-Domínguez A, Hernández ME, Berlanga C, Gutiérrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. Bipolar disorders. 2007 Sep;9(6):596–602.
- Paulsen JS. Biomarkers to predict and track diseases. Lancet neurology. Elsevier Ltd; 2009 Sep;8(9):776–7.
- Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. Trends in immunology. 2006 Jan;27(1):24–31.
- Rapaport MH, Manji HK. The effects of lithium on ex vivo cytokine production. Biological psychiatry. 2001 Aug 1;50(3):217–24.
- Singh I, Rose N. Biomarkers in psychiatry. Nature. 2009 Jul 9;460(7252):202–7.
- Tsai SY, Chung KH, Wu JY, Kuo CJ, Lee HC, Huang SH. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. J Affect Disord. 2011/10/04 ed. 2012;136(1-2):110–6.

Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *J Affect Disord.* 2001/04/21 ed. 2001;64(2-3):185–93.

Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan A a. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar disorders.* 2004 Oct;6(5):379–85.