

## Revisão da literatura

# Marcadores periféricos e a fisiopatologia do transtorno bipolar

Peripheral markers and the pathophysiology of bipolar disorder

PEDRO V. S. MAGALHÃES<sup>1</sup>, GABRIEL R. FRIES<sup>1</sup>, FLÁVIO KAPCZINSKI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina.

Recebido: 9/7/2011 – Aceito: 21/9/2011

### Resumo

**Introdução:** O entendimento da fisiopatologia do transtorno bipolar vem tendo avanços consistentes nos últimos anos. Um enfoque na relação entre carga alostática e alterações sistêmicas vem tomando corpo, com o objetivo de se entender a frequente progressão da doença. Proeminentes entre os mediadores periféricos têm sido as moléculas que poderiam ser amplamente agrupadas em neurotrofinas, marcadores de estresse oxidativo e marcadores inflamatórios. **Objetivo:** Descrever achados recentes em relação à fisiopatologia sistêmica do transtorno bipolar, com enfoque especial em estudos brasileiros, tentando articular uma visão coerente do conhecimento atual do campo. **Método:** Revisão narrativa da literatura relacionada a neurotrofinas, estresse oxidativo e marcadores inflamatórios no transtorno bipolar. **Resultados:** Diversas fontes de evidência, provenientes tanto de estudos pré-clínicos quanto clínicos, revelam consistentemente alterações sistêmicas no transtorno bipolar. Os achados são especialmente robustos em pacientes com múltiplos episódios. Nesses, alterações relacionadas a episódios de mania e depressão são notáveis em neurotrofinas e dano oxidativo a lipídeos. Um número menor de estudos mostra alterações no sistema imune, em particular estados pró-inflamatórios. **Conclusão:** Alterações sistêmicas que correlacionam o transtorno bipolar a comorbidade clínica, disfunção cognitiva, incapacidade e mortalidade precoce começam a ser traçadas. Estudos envolvendo desenhos longitudinais, amostras populacionais e ensaios clínicos envolvendo marcadores periféricos devem ser incorporados no futuro próximo e reforçar a validade de uma noção de envolvimento multissistêmico no transtorno bipolar.

Magalhães PVS, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2012;39(2):60-7

**Palavras-chave:** Transtorno bipolar, inflamação, estresse oxidativo, neurotrofinas, fator neurotrófico derivado do cérebro, fisiopatologia, biomarcadores.

### ABSTRACT

**Introduction:** The understanding of the pathophysiology of bipolar disorder has steadily advanced in the past few years. Thereby, a focus on allostatic load and systemic changes has appeared, with the aim to understand illness progression. Amongst the peripheral markers, molecules that can be widely classified into neurotrophins, oxidative stress markers, and inflammation markers have been elevated. **Objective:** To describe recent findings regarding the systemic pathophysiology of bipolar disorder, with a special focus on Brazilian studies and to create a coherent view of the current knowledge in the field. **Method:** Narrative review of the literature regarding neurotrophins, oxidative stress, and inflammatory markers in bipolar disorder. **Results:** A diverse body of evidence, based on both pre-clinical and clinical studies, reveals consistent systemic changes in bipolar disorder. The findings are particularly robust in patients after multiple episodes. Thereby, remarkable changes related to manic and depressive episodes were found in neurotrophins and oxidative damage to lipids. Regarding to immune system alterations, in particular pro-inflammatory states, the literature is less consistent. **Discussion:** Systemic changes that link bipolar disorder to clinical comorbidity, cognitive dysfunction, disability and early mortality are becoming evident. In the near future, longitudinal studies with population-based samples and clinical trials incorporating biomarkers are needed to shed light upon the notion of a multisystem involvement in bipolar disorder.

Magalhães PVS, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2012;39(2):60-7

**Keywords:** Bipolar disorder, inflammation, oxidative stress, neurotrophins, brain-derived neurotrophic factor, pathophysiology, biomarkers.

### Introdução

Mesmo que ainda seja lugar comum começar artigos da área por “a fisiopatologia do transtorno bipolar é desconhecida” ou, pior, “um mistério”, muito se aprendeu nos últimos anos. A discussão no campo tem ido além – por vezes muito além – dos suspeitos usuais, para incorporar fatores sistêmicos e mecanismos compensatórios, ritmos biológicos e interações entre centro e periferia, estados alostáticos e resiliência celular<sup>1-4</sup>. Já existem hipóteses abrangentes, mesmo que necessitem de testes formais, sobre como e por que a doença progride<sup>1,2,5-7</sup>.

O entendimento dos transtornos psiquiátricos graves como doenças sistêmicas não é uma tendência nova. Discussões sobre a bile negra afora, a epidemiologia psiquiátrica moderna deve em muito essa noção ao grupo do professor Angst, em Zurique. Desde a publicação em 2002 de um artigo que já tem *status* de clássico<sup>8</sup>, a

mortalidade precoce por causas naturais e a carga relacionada a doenças sistêmicas no transtorno bipolar se encontram em destaque<sup>9,10</sup>. Pelo menos em populações clínicas, mais da metade dos pacientes com transtorno bipolar relata algum tipo de comorbidade sistêmica<sup>11</sup>. São proeminentes nesse grupo doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade, dislipidemia e resistência à insulina, componentes da síndrome metabólica<sup>11-13</sup>. Por um lado, essa comorbidade é responsável por parte significativa da disfunção associada à doença<sup>14</sup>. Mas, fechando o círculo, é possível que a progressão da doença bipolar também se associe a uma maior prevalência de doenças sistêmicas, talvez por uma diátese compartilhada<sup>15</sup>. O termo “somatoprogressão” já foi proposto para esse fenômeno<sup>16</sup>.

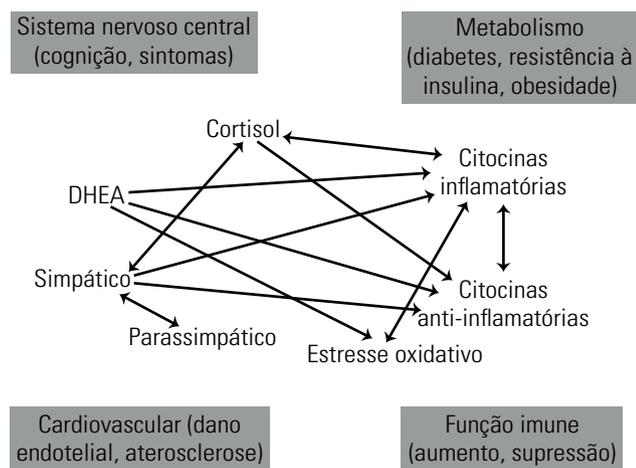
Ao longo dos últimos anos, essa noção vem ganhando consistência. Assim, o grupo da Universidade de Pittsburgh liderado pelo professor Kupfer tem se concentrado na carga clínica associada à doença, falando em um “envolvimento multissistêmico”<sup>3,9</sup>. Os

efeitos progressivos no sistema nervoso central (SNC), assim como interações entre centro e periferia, são o enfoque escolhido pelo professor Berk, na Austrália, com destaque para “neuroproteção” e “neuroprogressão”<sup>2,17</sup>. Isso se alinha a dados recentes que sugerem que alguma versão de estadiamento clínico possa ser útil para prescrição individual de tratamento<sup>18-20</sup>.

Uma abordagem complementar que ajuda a atrelar esses conceitos é a de alostase<sup>1</sup>. Alguns sistemas biológicos são rigidamente controlados e requerem variação mínima, a exemplo do pH. Embora esse tipo de regulação homeostática seja vital, em outros sistemas há vantagem em adaptação por meio de mudança. Essa regulação alostática permite maior resiliência aos desafios dinâmicos da vida<sup>21</sup>. Em curto prazo, esse mecanismo é adaptativo e vital. Se os processos se tornam extremos ou ineficientes, entretanto, falamos em “carga” alostática ou mesmo “sobrecarga” alostática. O cérebro encontra-se em um ponto-chave, pois tanto coordena os processos fisiológicos e comportamentais paralelos, ajustando a mudança interna e externa, como é sensível aos efeitos tóxicos cumulativos resultantes. Esse modelo oferece uma explicação para a relação entre o dano sistêmico e a neurodegeneração em sujeitos com transtornos neuropsiquiátricos.

O entendimento de como ocorrem essas inter-relações sistêmicas passa pela compreensão de seus mediadores<sup>21</sup>. O modelo da alostase postula redes complexas e não lineares de múltiplos sistemas de mediadores (Figura 1). Essa busca por fatores intermediários não é incompatível com a proposta recente de que biomarcadores individuais não serão suficientes para identificar transtornos complexos<sup>22</sup>. Embora uma definição mais estrita de biomarcador envolva o poder preditivo de um fator diagnóstico ou prognóstico, eles também são úteis como correlatos da fisiopatologia da doença e mesmo como alvos terapêuticos<sup>23</sup>. O sangue periférico é um fluido corporal facilmente acessível, e determinadas proteínas aí encontradas podem refletir os níveis centrais por trocas através da barreira hematoencefálica<sup>24</sup>. Além disso, a própria natureza de alguns marcadores – de estresse oxidativo e inflamação, por exemplo – torna lógica sua investigação na periferia.

Nosso objetivo aqui é descrever achados recentes em relação à fisiopatologia sistêmica do transtorno bipolar. Será dado um enfoque especial a dados provenientes de uma experiência brasileira de colaboração que vem progressivamente obtendo resultados em relação à toxicidade sistêmica nos últimos anos<sup>25,26</sup>. Assim, tentaremos articular uma visão coerente do conhecimento atual do campo.



**Figura 1.** Modelo adaptado da proposta de Juster *et al.* (2010) para entendimento das relações entre mediadores de alostase envolvidos na resposta ao estresse.

## Método

Foi realizada uma revisão direcionada e narrativa da literatura. Para revisões sistemáticas recentemente publicadas com descrições mais detalhadas dos estudos, sugerimos os trabalhos de Grande *et al.*<sup>27</sup>, em relação a neurotrofinas, de Goldstein *et al.*<sup>16</sup> e de Drexhage *et al.*<sup>28</sup>, para inflamação. Há revisões que abordam em profundidade a relação entre biologia oxidativa e transtorno bipolar<sup>2,29,30</sup>.

## Neuroplasticidade

As neurotrofinas são centrais em vários aspectos do funcionamento do SNC. No cérebro de mamíferos, foram identificados classicamente quatro membros dessa família: o fator de crescimento neural (*nerve growth factor* – NGF), o fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), a neurotrofina 3 (NT3) e a neurotrofina 4 (NT4). Desde então, mais de 50 fatores de crescimento neurais foram identificados.

Essas moléculas agem ao se ligarem a uma de duas classes de receptores transmembrana: o receptor de neurotrofina p75 e a família Trk de receptores. A interação das neurotrofinas maduras com os receptores Trk promove, entre uma série de efeitos, a sobrevivência celular, um aspecto-chave no estabelecimento de neurocircuitos funcionais<sup>31</sup>. No sistema nervoso em formação, as neurotrofinas são essenciais para o desenvolvimento<sup>32</sup>. No cérebro adulto, atuam decisivamente na plasticidade sináptica, um mecanismo utilizado por animais para aprendizado e adaptação ao ambiente. O mesmo processo também tem se provado essencial para a resiliência aos efeitos do estresse<sup>33</sup>.

O papel do BDNF tem sido intensamente investigado em diversas situações clínicas<sup>34</sup>. Como uma regra geral, uma diminuição nos níveis circulantes de neurotrofina é prejudicial<sup>32</sup>. Uma variedade de agentes com propriedades antidepressivas é capaz de elevar a expressão de BDNF hipocampal, revertendo diminuições causadas por estresse; é possível que tal mudança seja uma via comum nos efeitos desses agentes<sup>6</sup>. O lítio é uma das substâncias que tem a propriedade de aumentar o BDNF e promover neuroproteção<sup>35,36</sup>. Corroborando esse mecanismo, dados clínicos sugerem que o uso de lítio esteja associado a uma menor chance para doença de Alzheimer<sup>37</sup>.

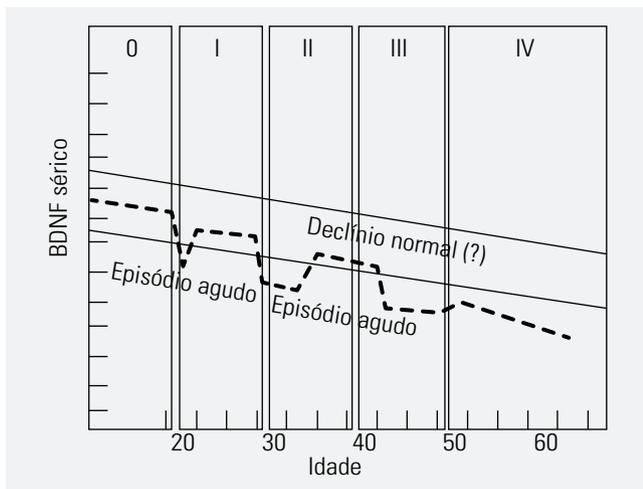
O BDNF não é a única neurotrofina relevante no transtorno bipolar, com estudos também apontando alterações em NT3, NT4/5 e GDNF<sup>38-41</sup>. O BDNF é, entretanto, a neurotrofina de maior distribuição e abundância no SNC e também a mais estudada. Há evidência consistente relacionando seus níveis séricos e atividade da doença no transtorno bipolar. Efeitos agudos dos episódios de humor foram observados com o BDNF diminuído nos dois polos<sup>42</sup>. Estudos subsequentes confirmaram essa observação em pacientes não medicadas<sup>43,44</sup>. Embora nem todos os estudos tenham confirmado esse efeito<sup>45</sup>, metanálises mostram um tamanho de efeito bastante robusto<sup>46,47</sup>. Dados longitudinais preliminares ainda indicam que o tratamento bem-sucedido da mania se associa com a normalização dos níveis da neurotrofina<sup>35,48</sup>.

Modelos experimentais ampliam e corroboram muitas dessas descobertas em humanos. Mesmo com diferentes graus de validade, modelos animais são relevantes, já que permitem manipulações não factíveis em estudos clínicos<sup>49</sup>. No momento, há modelos animais de mania com validade suficiente utilizando a anfetamina e a ouabaína<sup>50-52</sup>. Ambos os modelos estão associados a uma diminuição do BDNF hipocampal, que é revertida com lítio. Esses achados no SNC convergem com os achados em pacientes em episódios agudos. Isso também reforça a validade da avaliação de níveis periféricos de BDNF. Provavelmente o estudo que melhor demonstrou essa associação foi o de Lang *et al.*<sup>53</sup>, no qual os níveis séricos de BDNF se correlacionaram com um marcador *in vivo* de integridade neuronal no hipocampo. Outra frente interessante é a de estudos que mostram os efeitos comportamentais em modelos animais de manipulação do BDNF sérico, demonstrando a relevância da neurotrofina na periferia<sup>54</sup>.

Uma discussão que ocorre no momento é se o BDNF é apenas relacionado a estados agudos ou se é um traço da doença. Esse entendimento é dificultado pela ausência de estudos longitudinais. Dito isso, há uma possibilidade de que essa neurotrofina tenha características tanto de estado como de traço<sup>55</sup>. Um estudo recente comparou uma amostra brasileira com doença bipolar crônica com uma amostra canadense de primeiro episódio; todos os pacientes encontravam-se eutímicos<sup>56,57</sup>. Este estudo mostrou uma diminuição no BDNF em relação a controles apenas nos pacientes crônicos. Além disso, um maior tamanho de efeito para a correlação entre o BDNF e a idade foi encontrado nos pacientes com transtorno bipolar que nos controles. Se confirmado em estudos longitudinais, esse achado corroboraria a hipótese de que o BDNF atua como um transdutor do estresse psicossocial. Inicialmente, estaria baixo em episódios agudos. Mais tardiamente, os níveis de BDNF estariam cronicamente baixos (Figura 2). Essa hipótese de neuroprogressão é uma explicação, ao menos parcial, para os déficits associados à doença quando crônica.

O conjunto desses achados levou à introdução de uma proposta de estadiamento do transtorno bipolar, parcialmente baseada em biomarcadores<sup>17,58</sup>. Assim, não são detectadas alterações no BDNF sérico nos estágios iniciais durante eutímia. A toxicidade estaria mais ligada ao número de episódios que à idade, e a cada episódio haveria mais prejuízo cognitivo e disfunção ao retornar à eutímia, com níveis mais baixos de BDNF. Embora o modelo ainda precise ser refinado e formalmente testado, a ideia é que intervenção em estágios iniciais possa ser benéfica, oferecendo um tipo de “neuroproteção”<sup>2</sup>. Há dados iniciais que indicam que jovens com transtorno bipolar, quando tratados precocemente, realmente apresentam menor toxicidade sistêmica<sup>59</sup>.

O mecanismo exato dessa redução no BDNF sérico não está completamente claro no momento. Ele não parece se dever, pelo menos exclusivamente, a um polimorfismo do gene *BDNF*<sup>60</sup>. Mais do que isso, parece que a sua transcrição é modulada epigeneticamente, sendo influenciada pelo estado de metilação dos promotores do gene *BDNF* e pela ligação de diferentes fatores de transcrição nucleares<sup>61</sup>. O BDNF e outros marcadores de toxicidade sistêmica, como estresse oxidativo e citocinas, frequentemente se correlacionam em pacientes com transtorno bipolar<sup>45</sup>. Várias fontes de evidência apontam, por exemplo, que alterações no *status redox* celular alteram a expressão de BDNF. Uma das hipóteses atuais, portanto, é que a diminuição do BDNF sérico seja em parte causada por um estado de toxicidade sistêmica<sup>62</sup>.



**Figura 2.** Modelo teórico para entendimento da relação entre níveis séricos de BDNF e progressão da doença bipolar (os numerais romanos acima representam os estágios como propostos por Kapczinski<sup>109</sup>.)

## Estresse oxidativo

As reações chamadas *redox* são base de inúmeras vias e integram a biologia e regulação celular. De forma geral, oxidação é o processo em que ocorre uma perda de elétrons; em termos bioquímicos, uma substância que pode receber elétrons é pró-oxidante e aquela que doa elétrons é um antioxidante. Substâncias pró-oxidantes derivadas do oxigênio e do nitrogênio, conhecidas como espécies reativas, podem causar danos a alvos celulares como lipídeos, DNA e proteínas. Por outro lado, os sistemas de defesa celular incluem enzimas e equivalentes antioxidantes<sup>63</sup>. O estado de estresse oxidativo é resultante de um desequilíbrio entre as moléculas pró-oxidantes e antioxidantes, comumente associado a danos celulares.

Refletindo o interesse no estresse oxidativo, o volume de trabalhos publicados sobre esse tema em psiquiatria tem crescido exponencialmente<sup>29</sup>. Isso provavelmente se deve à ênfase dada nos últimos anos, na neuropsiquiatria, à sensibilidade cerebral ao dano oxidativo. O cérebro utiliza uma taxa alta de oxigênio e possui defesas antioxidantes modestas, com sua constituição rica em lipídeos também favorecendo o dano<sup>29</sup>. No transtorno bipolar, a hipótese prevalente é de que uma maior carga de estresse oxidativo seja gerada por um distúrbio fundamental na função mitocondrial<sup>2</sup>. Mais recentemente, estudos *post-mortem* apoiaram essa noção. Tanto alterações no complexo I quanto reduções nos níveis de glutathiona foram detectadas no transtorno bipolar<sup>64,65</sup>.

Em relação aos antioxidantes, também tem havido interesse em melhor compreender seu papel nos transtornos neuropsiquiátricos. Os modelos animais de mania efetivamente mostram desbalanço na biologia oxidativa<sup>66-71</sup>. Estudos clínicos indicam alto dano oxidativo sistêmico em pacientes com transtorno bipolar<sup>72-76</sup>. Além disso, os sistemas antioxidantes também parecem estar frequentemente alterados, com aumentos significativos nos sistemas da glutathiona e da superóxido dismutase<sup>74,75,77</sup>, provavelmente decorrentes de mecanismos compensatórios ao estado pró-oxidativo existente. Em uma metanálise recente, os níveis de óxido nítrico e dano oxidativo a lipídeos foram identificados como os marcadores sistêmicos mais consistentemente presentes em pacientes com transtorno bipolar<sup>78</sup>.

É possível que alguma forma de dano oxidativo já acompanhe o início da doença. Isso foi verificado por meio de níveis aumentados de 3-nitrotirosina em um grupo de pacientes em estágio inicial, o que se verificou também em estágios mais adiantados<sup>77</sup>. Recentemente, a presença de dano oxidativo precoce foi confirmada em um estudo de casos e controles de base populacional. Neste estudo, os níveis circulantes do conteúdo da proteína carbonil, um marcador de dano oxidativo a proteínas, estiveram aumentados em jovens recrutados da população geral<sup>79</sup>. Isso se deu independentemente de estado de humor no momento da entrevista e uso de medicações.

A noção de suplementar o tratamento convencional com substâncias que aliviem a sobrecarga oxidativa no transtorno bipolar é interessante e já foi investigada em ensaios clínicos<sup>80,81</sup>. A N-acetilcisteína (NAC) tem se mostrado um composto interessante nesse sentido. Há evidência de que a NAC aumenta os níveis cerebrais de glutathiona, com um resgate do prejuízo cognitivo causado por disfunção mitocondrial induzida em um modelo animal<sup>82,83</sup>. No transtorno bipolar, esse precursor da glutathiona tem se mostrado eficaz em melhorar o funcionamento associado a sintomas depressivos em estudos preliminares<sup>80,84-86</sup>. De forma geral, esses achados sustentam a hipótese de um papel do estresse oxidativo na neuroprogressão do transtorno bipolar, justificando sua importância na pesquisa de novos alvos terapêuticos.

## Mediadores inflamatórios

A inflamação é outro componente que associa vias disfuncionais e mortalidade precoce ao transtorno bipolar<sup>16,28,87</sup>. Neuroinflamação tem sido um alvo de investigação como um mecanismo implicado na neuroprogressão<sup>2,19</sup>; algumas citocinas provenientes de células residentes e provenientes da periferia têm a capacidade de causar toxicidade e apoptose em neurônios e células da glia<sup>88,89</sup>. Mecanismos

inflamatórios já haviam sido relacionados com a depressão maior, conectando altos níveis de citocinas pró-inflamatórias [por exemplo, a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )] ao episódio depressivo<sup>90</sup>. No entanto, até recentemente, ainda havia poucos estudos sobre o papel da inflamação no transtorno bipolar. Isso vem mudando justamente pelo entendimento do papel da inflamação na articulação dos fatores neuroimunes, neuroendócrinos e neuroquímicos<sup>16</sup>.

Um dos alvos de pesquisa primários tem sido o TNF- $\alpha$ <sup>87</sup>. Um dos principais mediadores pró-inflamatórios, o TNF- $\alpha$ , age em vias de neuroplasticidade, resiliência e sobrevivência celular, podendo induzir morte celular por apoptose. Seus efeitos são influenciados por outras citocinas (pró- e anti-inflamatórias), que orquestram uma série de reações que podem levar a um estado agudo de inflamação. Com a interleucina-1-beta, eles representam os chamados mediadores inflamatórios primários que, ativando o fator de transcrição NF $\kappa$ B, ativam a produção de outras citocinas, incluindo a interleucina 6 (IL-6), a interleucina-8 (IL-8) e o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ).

De modo geral, os episódios de humor têm sido bem caracterizados como estados pró-inflamatórios. Os achados mais consistentes sugerem um aumento nos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6 nos episódios de mania e depressão, em comparação com eutímicos ou controles saudáveis<sup>91-94</sup>. Esses achados são especialmente evidentes quando pacientes com doença crônica são comparados com voluntários saudáveis<sup>28,76,95</sup>. Em pacientes eutímicos, observou-se que tanto o TNF- $\alpha$  quanto a IL-6 (outra citocina pró-inflamatória) encontravam-se elevados independentemente do estágio<sup>56</sup>. Esse aumento, entretanto, era bastante mais expressivo em pacientes em estágios mais avançados, com maior número de episódios prévios. A interleucina 10, uma citocina anti-inflamatória, encontrou-se elevada somente no estágio precoce.

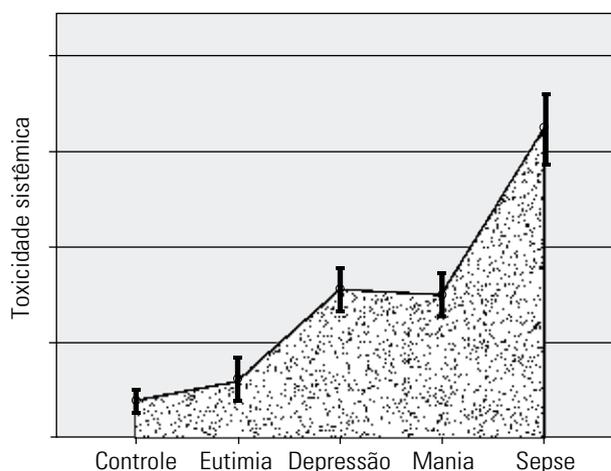
Outros achados relevantes sugerem aumento nos níveis de anticorpos circulantes em associação a infecções virais, como herpes, Borna e parvovírus B19<sup>96-99</sup>. Esses dados, de uma maneira ou outra, evidenciam a grande ligação entre o sistema imunológico e as vias fisiopatológicas do transtorno bipolar.

### Relações entre os marcadores e toxicidade sistêmica

Dadas todas essas observações de estudos pré-clínicos e clínicos, o próximo passo lógico foi avaliar esses marcadores em conjunto. Para tanto, foram recrutados pacientes com transtorno bipolar tanto eutímicos quanto em episódio agudo. Além disso, para ressaltar a direção e a relevância das alterações, os marcadores foram avaliados também em um pequeno grupo de pacientes com sepse<sup>45,76</sup>. O estudo resultante permitiu a avaliação de inter-relações entre os marcadores e melhor compreensão da fisiopatologia do transtorno bipolar.

Os resultados realmente demonstraram correlações importantes entre a maioria dos marcadores, embora não todos. Utilizando análise de componentes principais, foi extraída uma variável indicando a variância compartilhada pelos biomarcadores. Essa variável assim construída deve ser entendida como um constructo latente de toxicidade sistêmica. A figura 3 mostra como os episódios de humor são mais bem entendidos como eventos agudamente nocivos e sistemicamente tóxicos. Individualmente, em sua maioria, os marcadores separaram os indivíduos com transtorno bipolar dos controles normais. O estudo revelou que, além de dano oxidativo a lipídeos, a quantidade de dano oxidativo a proteínas a que os pacientes em episódios agudos estão sujeitos é impressionante, com tamanhos de efeito similares aos de pacientes em sepse.

Essa análise foi repetida recentemente em um grupo de participantes com transtorno bipolar recrutados da comunidade<sup>59</sup>. Essa amostra era constituída de jovens entre 18 e 24 anos e com baixa prevalência de uso de medicações. O resultado foi ao encontro do modelo de neuroprogressão. Embora os participantes com transtorno bipolar tivessem toxicidade aumentada em relação aos participantes sem qualquer transtorno de humor, a elevação foi bastante mais sutil que aquela observada em pacientes com doença crônica.



**Figura 3.** Toxicidade sistêmica nas diversas fases do transtorno bipolar, em controles saudáveis e na sepse<sup>45</sup>.

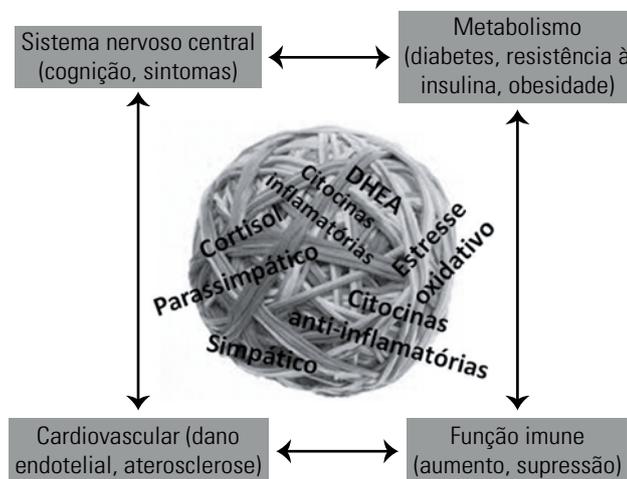
### Considerações finais e direções futuras

Se ainda não é possível traçar relações de causa-efeito, a literatura recente retrata os episódios agudos de humor como tóxicos. Essa toxicidade sistêmica se associa a características progressivas e incapacitantes ligadas ao transtorno, notoriamente disfunção cognitiva, comorbidades médicas crônicas e mortalidade prematura. Mediadores que ligam o transtorno bipolar a esses desfechos já começam a ser traçados, e as relações entre eles reforçam a hipótese de sobrecarga alostática. Os achados recentes descritos, mesmo que individualmente preliminares, indicam que a exposição repetida a episódios de humor gera toxicidade tanto na forma de dano quanto na diminuição de defesa. Esses seriam possíveis elementos causadores do dano cognitivo e disfunção progressiva.

Alguns desses fatores, como dano oxidativo e inflamação, também são associados com condições crônicas como diabetes e doença cardiovascular. Esses fatores em conjunto aumentam a vulnerabilidade a novos episódios, levando a um círculo vicioso. Esse conjunto de alças patológicas se retroalimenta e, talvez por causa disso, o transtorno bipolar seja uma das principais causas de incapacidade individual<sup>100</sup>. Esses mecanismos alostáticos são ainda mais relevantes no contexto de achados recentes demonstrando que alterações sistêmicas causam perturbações na neurogênese hipocampal. Em modelos animais, uma série de marcadores periféricos levam a déficits na neurogênese, potenciação a longo prazo e déficit cognitivo<sup>101</sup>. Outro achado recente que destaca a importância da sobrecarga alostática é que a neurogênese no adulto é um mecanismo relevante que previne resposta de estresse e comportamento depressivo<sup>102</sup>.

Até o momento, a grande maioria dos achados é válida para pacientes com doença crônica. Muito embora diversos achados sejam bastante consistentes, os estudos correntes são demasiadamente baseados em amostras clínicas transversais de pacientes atendidos em centros de atenção terciária, especializados no tratamento da doença. Assim, é difícil no momento prever se os achados se aplicam a outros grupos de pacientes. Realmente, um passo necessário é aumentar a representatividade dos achados a todo o espectro da doença bipolar. Outra questão é que os estudos disponíveis frequentemente comparam pacientes com controles saudáveis. Isso pode gerar confusão se os dois grupos não são obtidos da mesma população. Uma maneira seria por meio de desenhos baseados em amostras populacionais, o que teria a vantagem de evitar vieses, como o viés de Berkson.

A avaliação de adolescentes e adultos jovens com transtorno bipolar é outra alternativa interessante. A maioria dos casos de transtorno bipolar tem início até o final da adolescência e esses casos



**Figura 4.** Correlações sistêmicas tardias no transtorno bipolar. Neste modelo, a sobrecarga alostática crônica obscurece e distorce as relações complexas anteriores entre as alças de vias de fisiopatologia. O resultado é a associação entre desfechos negativos no sistema nervoso central (“neuroprogressão”) e condições sistêmicas (“somatoprogessão”).

são fenotipicamente similares àqueles vistos em adultos, facilitando sua identificação<sup>103</sup>. A avaliação de biomarcadores periféricos em indivíduos jovens daria também uma perspectiva de neurodesenvolvimento<sup>104</sup> a essa discussão.

Outra dimensão necessária para esclarecer e firmar o papel dessas proteínas é a de desenhos longitudinais. Fundamentalmente, o modelo de neuroprogressão é baseado em uma hipótese prospectiva, que pressupõe a observação do curso da doença. Nesse sentido, estudos transversais podem apenas fornecer indícios de sua validade. Um exemplo interessante que poderá permitir também uma avaliação do modelo de estadiamento é a coorte de injeção conduzida na Universidade da Columbia Britânica. Esse estudo vem recrutando pacientes após um primeiro episódio maníaco para avaliar preditores de desfecho e curso<sup>105</sup>. Especificamente sobre biomarcadores, resultados preliminares já indicam que a IL-6 possa indicar maior chance de recaída e dias com humor deprimido<sup>106</sup>.

Finalmente, estudos de intervenção têm o potencial de comprovar a utilidade da avaliação desses mediadores. Há estudos interessantes nesse sentido, por exemplo, avaliando a N-acetilcisteína adjuntiva<sup>80,85</sup>. Uma ligação mais definitiva tanto com o desfecho clínico quanto com o mediador ainda é essencial. Como recentemente descrito, biomarcadores podem ser utilizados em ensaios clínicos para auxiliar na compreensão dos desfechos<sup>107</sup>. Tais estudos podem ser “enriquecidos” e apenas recrutar pacientes com alta toxicidade sistêmica ou estratificar pela presença de diferentes marcadores, por exemplo. Um desenho assim tem a vantagem adicional de levar em consideração uma possível heterogeneidade no transtorno bipolar<sup>108</sup>.

A impressão que fica dos estudos até o momento é que a doença bipolar crônica está associada a um emaranhamento de marcadores de patologia. Se na concepção de Juster *et al.* as interações entre biomarcadores são complexas e não lineares<sup>1</sup>, pode-se imaginar que nos estágios crônicos do transtorno bipolar haja tal intersecção entre eles e que apenas um efeito conjunto seja vislumbrado (Figura 4). Nessa disputa crônica entre mecanismos regulatórios e contrarregulatórios, fica evidente a inter-relação entre desfechos patológicos e mediadores sistêmicos da doença. Em longo prazo, o efeito cumulativo dos episódios agudos, comorbidades clínicas e abuso de substâncias se somam para criar estados de grande sobrecarga alostática. É possível que esses mesmos mecanismos também contribuam para originar resistência ao tratamento convencional nos estágios mais avançados. Para o futuro mais imediato, uma alternativa intermediária interessante é testar terapias adjuvantes que abordem especificamente mecanismos fisiopatológicos relevantes, como os mencionados nesta revisão.

## REFERÊNCIAS

1. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:675-92.
2. 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. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35:804-17.
3. Soreca I, Frank E, Kupfer DJ. The phenomenology of bipolar disorder: what drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis? *Depress Anxiety.* 2009;26:73-82.
4. Duman RS. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med.* 2004;5:11-25.
5. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31:858-73.
6. Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res.* 2007;41:979-90.
7. Post RM. Mechanisms of illness progression in the recurrent affective disorders. *Neurotox Res.* 2010;18:256-71.
8. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Dis.* 2002;68:167-81.
9. Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA.* 2005;293:2528-30.
10. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv.* 2009;60:147-56.
11. Altamura AC, Serati M, Albano A, Paoli RA, Glick ID, Dell'Osso B. An epidemiologic and clinical overview of medical and psychopathological comorbidities in major psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261(7):489-508. Epub 2011 Feb 18.
12. Gomes FA, Magalhães PV, Kunz M, Silveira LE, Weyne F, Andreazza AC, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in outpatients with bipolar disorder. *Rev Psiq Clín.* 2010;37:93-6.
13. Gomes F, Kauer-Sant'anna M, Magalhães P, Jacka FN, Dodd S, Gama SC, et al. Obesity is associated with previous suicide attempts in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica.* 2010;22:63-7.
14. Magalhães P, Kapczinski F, Nierenberg A, Deckersbach T, Weisinger D, Dodd S, et al. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(4):303-8.
15. Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Henry MJ, Nicholson GC, Kotowicz MA, et al. Clinical implications of the cytokine hypothesis of depression:

- the association between use of statins and aspirin and the risk of major depression. *Psychother Psychosom.* 2010;323-5.
16. Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:1078-90.
  17. Berk M, Malhi GS, Hallam K, Gama CS, Dodd S, Andreazza AC, et al. Early intervention in bipolar disorders: clinical, biochemical and neuroimaging imperatives. *J Affect Disord.* 2009;114:1-13.
  18. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007;9:671-8.
  19. Berk M. Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12:441-5.
  20. Berk M, Brnabic A, Dodd S, Kelin K, Tohen M, Malhi GS, et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord.* 2011;13:87-98.
  21. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35:2-16.
  22. Singh I, Rose N. Biomarkers in psychiatry. *Nature.* 2009;460:202-7.
  23. Schwarz E, Bahn S. The utility of biomarker discovery approaches for the detection of disease mechanisms in psychiatric disorders. *Br J Pharmacol.* 2008;153:S133-6.
  24. Lakhan SE, Kramer A. Schizophrenia genomics and proteomics: are we any closer to biomarker discovery? *Behav Brain Funct.* 2009;5.
  25. Kapczinski F, Hallak JE, Nardi AE, Roesler R, Quevedo J, Schröder N, et al. Brazil launches an innovative program to develop the National Institutes for Science and Technology (INCTs): the INCT for Translational Medicine. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31:197-9.
  26. Hallak J, Crippa J, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, et al. National Science and Technology Institute for Translational Medicine (INCT-TM): advancing the field of translational medicine and mental health. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32:83-90.
  27. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig.* 2010;7:243-50.
  28. Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, Heul-Nieuwenhuijzen L, Beumer W, Versnel MA, et al. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:59-76.
  29. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11:851-76.
  30. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci.* 2011;36:78-86.
  31. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nature Rev Neurosci.* 2005;6:603-14.
  32. Twiss JL, Chang JH, Schanen NC. Pathophysiological mechanisms for actions of the neurotrophins. *Brain Pathol.* 2006;16:320-32.
  33. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2006;59:1116-27.
  34. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nature Rev Neurol.* 2009;5:311-22.
  35. De Sousa RT, Van de Bilt MT, Diniz BS, Ladeira RB, Portela LV, Souza DO, et al. Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipolar mania: a preliminary 4-week study. *Neurosci Lett.* 2011;494:54-6.
  36. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord.* 2009;11:92-109.
  37. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2007;190:359-60.
  38. Walz JC, Andreazza AC, Frey BN, Cacilhas AA, Ceresér KM, Cunha AB, et al. Serum neurotrophin-3 is increased during manic and depressive episodes in bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2007;415:87-9.
  39. Walz JC, Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Cacilhas AA, Valvassori SS, et al. Effects of lithium and valproate on serum and hippocampal neurotrophin-3 levels in an animal model of mania. *J Psychiatr Res.* 2008;42:416-21.
  40. Rosa AR, Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Cunha AB, Quevedo J, et al. Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunoreactivity during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2006;407:146-50.
  41. Walz JC, Magalhães PV, Giglio LM, et al. Increased serum neurotrophin-4/5 levels in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2009;43:721-3.
  42. Cunha ABM, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett.* 2006;398:211-5.
  43. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Ceresér VH, Zanatto V, Kapczinski F, et al. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry.* 2007;61:142-4.
  44. De Oliveira GS, Ceresér KM, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Fries GR, Stertz L, et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *J Psychiatr Res.* 2009;43:1171-4.
  45. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhães PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Mol Psychiatry.* 2010;15:784-6.
  46. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, et al. Brain-derived neurotrophic factor in mania, depression, and euthymia in bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2010;12:19.
  47. Lin PY. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Neurosci Lett.* 2009;466:139-43.
  48. Tramontina JF, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Stertz L, Goi J, Chiarani F, et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Lett.* 2009;452:111-3.
  49. Fries GR, Magalhães PV. A pesquisa básica na Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul.* 2010;32:33-4.
  50. Machado-Vieira R, Kapczinski F, Soares JC. Perspectives for the development of animal models of bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28:209-24.
  51. Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KMM, et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sci.* 2006;79:281-6.
  52. Jornada LK, Moretti M, Valvassori SS, Ferreira CL, Padilha PT, Arent CO, et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus and amygdala BDNF levels in an animal model of mania induced by ouabain. *J Psychiatr Res.* 2010;44:506-10.
  53. Lang UE, Hellweg R, Seifert F, Schubert F, Gallinat J. Correlation between serum brain-derived neurotrophic factor level and an in vivo marker of cortical integrity. *Biol Psychiatry.* 2007;62:530-5.
  54. Schmidt HD, Duman RS. Peripheral BDNF produces antidepressant-like effects in cellular and behavioral models. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:2378-91.
  55. Kapczinski F, Dias VV, Frey BN, Anna MKS. Brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: beyond trait and state: comment on 'Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders'. *Bipolar Disord.* 2009;11:221-2.
  56. 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. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12:447-58.
  57. Yatham LN, Kapczinski F, Andreazza AC, Young LT, Lam RW, Kauer-Sant'Anna M. Accelerated age-related decrease in brain-derived neurotrophic factor levels in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12:137-9.
  58. Kapczinski F, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Gama CS, Yatham LN, Berk M. The concept of staging in bipolar disorder: the role of BDNF and TNF-alpha as biomarkers. *Acta Neuropsychiatr.* 2009;21:272-4.
  59. Magalhães PV, Jansen K, Pinheiro RT, Klamt F, Teixeira AL, Da Silva RA, et al. Systemic toxicity in early-stage mood disorders. *J Psychiatr Res.* 2011;45(10):1407-9.

60. Kauer-Sant'Anna M, Yatham LN, Tramontina J, Andreazza AC, Santin A, Quevedo J, et al. Emotional memory in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2008;192:458-63.
61. Martinowich K, Hattori D, Wu H, Fouse S, He F, Hu Y, et al. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent Bdnf gene regulation. *Science*. 2003;302:890-3.
62. Kapczinski F, Frey BN, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Cunha ABM, Post RM. Increased oxidative stress as a mechanism for decreased BDNF levels in acute manic episodes. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30:243-5.
63. Nyska A, Kohen R. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol*. 2002;30:620-50.
64. Andreazza AC, Shao L, Wang JF, Young LT. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:360-8.
65. Gawryluk JW, Wang JF, Andreazza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011:123-30.
66. Frey BN, Valvassori SS, Réus GZ, Martins MR, Petronilho FC, Bardini K, et al. Changes in antioxidant defense enzymes after D-amphetamine exposure: implications as an animal model of mania. *Neurochem Res*. 2006;31:699-703.
67. Frey BN, Valvassori SS, Reus GZ, Martins MR, Petronilho FC, Bardini K, et al. Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31:326-32.
68. Frey BN, Martins MR, Petronilho FC, Dal-Pizzol F, Quevedo J, Kapczinski F. Increased oxidative stress after repeated amphetamine exposure: possible relevance as a model of mania. *Bipolar Disord*. 2006;8:275-80.
69. Frey BN, Valvassori SS, Gomes KM, Martins MR, Dal-Pizzol F, Kapczinski F, et al. Increased oxidative stress in submitochondrial particles after chronic amphetamine exposure. *Brain Res*. 2006;1097:224-9.
70. Valvassori SS, Petronilho FC, Réus GZ, Steckert AV, Oliveira VB, Boeck CR, et al. Effect of N-acetylcysteine and/or deferoxamine on oxidative stress and hyperactivity in an animal model of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1064-8.
71. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Stertz L, Zanotto C, Ribeiro L, et al. Effects of mood stabilizers on DNA damage in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33:516-24.
72. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, et al. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:283-5.
73. Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, et al. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2007;153:27-32.
74. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, De Almeida LM, Nardin P, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2007;41:523-9.
75. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Ceresér KM, Gomes FA, et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1677-81.
76. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhães PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2011;45:156-61.
77. Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M, Walz JC, Bond DJ, Gonçalves CA, et al. 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34.
78. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, Yatham LN. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2008;111(2-3):135-44. Epub 2008 Jun 9.
79. Magalhães P, Jansen K, Pinheiro R, Colpo GD, Da Motta LL, Klamt F, et al. Peripheral oxidative damage in early-stage mood disorders: a nested population-based case-control study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 Oct 19:1-8.
80. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaizt I, et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder – a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2008;64:468-75.
81. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyrindamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:1237-45.
82. Otte DM, Sommersberg B, Kudin A, Guerrero C, Albayram O, Filiou MD, et al. N-acetyl cysteine treatment rescues cognitive deficits induced by mitochondrial dysfunction in G72/G30 transgenic mice. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:2233-43.
83. Dean OM, Van den Buuse M, Berk M, Copolov DL, Mavros C, Bush AI. N-acetyl cysteine restores brain glutathione loss in combined 2-cyclohexene-1-one and D-amphetamine-treated rats: relevance to schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2011;499:149-53.
84. Magalhães PV, Dean OM, Bush AI, Copolov DL, Malhi GS, Kohlmann K, et al. N-acetyl cysteine add-on treatment for bipolar II disorder: a subgroup analysis of a randomized placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2011;129:317-20.
85. Magalhães PV, Dean OM, Bush AI, Copolov DL, Malhi GS, Kohlmann K, et al. Dimensions of improvement in a clinical trial of N-acetyl cysteine for bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica*. 2011;23:87-8.
86. Magalhães P, Dean O, Bush A, et al. N-acetyl cysteine for major depressive episodes in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. (in press).
87. Brietzke E, Kapczinski F. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1355-61.
88. Kraft AD, McPherson CA, Harry GJ. Heterogeneity of microglia and TNF signaling as determinants for neuronal death or survival. *Neurotoxicology*. 2009;30:785-93.
89. Witte ME, Geurts JGG, De Vries HE, Van der Valk P, Van Horssen J. Mitochondrial dysfunction: a potential link between neuroinflammation and neurodegeneration? *Mitochondrion*. 2010;10:411-8.
90. Dinan T, Siggins L, Scully P, O'Brien S, Ross P, Stanton C. Investigating the inflammatory phenotype of major depression: focus on cytokines and polyunsaturated fatty acids. *J Psychiatr Res*. 2009;43:471-6.
91. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Dis*. 2006;90:263-7.
92. Ortiz-Dominguez A, Hernandez E, Berlanga C, Gutiérrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disord*. 2007;9:596-602.
93. Hung YJ, Hsieh CH, Chen YJ, Pei D, Kuo SW, Shen DC, et al. Insulin sensitivity, proinflammatory markers and adiponectin in young males with different subtypes of depressive disorder. *Clin Endocrinol*. 2007;67:784-9.
94. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania – effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res*. 1995;29:141-52.
95. 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. *J Affect Dis*. 2009;116:214-7.
96. Barbosa IG, Huguet RB, Neves FS, Bauer ME, Teixeira AL. Imunologia do transtorno bipolar. *J Bras Psiquiatr*. 2009;58:58-9.
97. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Cole S, Krivogorsky B, et al. Infection with herpes simplex virus type 1 is associated with cognitive deficits in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;55:588-93.
98. Dietrich DE, Bode L, Spannbuth C, et al. Treatment of human borna disease virus-infection in remitted patients with affective disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11:194.
99. Brietzke E, Kauer-Sant'Anna M, Teixeira AL, Kapczinski F. Abnormalities in serum chemokine levels in euthymic patients with bipolar disorder. *Brain Behav Immun*. 2009;23:1079-82.
100. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry*. 2011;16(12):1234-46.
101. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G, et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011;477:90-4.
102. Snyder JS, Soumier A, Brewer M, Pickel J, Cameron HA. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*. 2011;476:458-61.

103. Lewinsohn PM, Seeley JR, Klein DN. Bipolar disorders during adolescence. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108:47-50.
104. Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Charney DS, Krystal JH, Peterson BS. Significance of adolescent neurodevelopment for the neural circuitry of bipolar disorder. *Adolescent Brain Development: Vulnerabilities and Opportunities.* 2004;1021:376-83.
105. Yatham LN, Kauer-Sant'Anna M, Bond DJ, Lam RW, Torres I. Course and outcome after the first manic episode in patients with bipolar disorder: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania Project. *Can J Psychiatry.* 2009;54:105-12.
106. Kunz M, Andreatza AC, Bond DJ, Kauer-Sant'Anna M, Yatham LN. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers as predictors of outcome in bipolar disorder: prospective data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Bipolar Disord.* 2010;12:33.
107. Perlis RH. Betting on biomarkers. *Am J Psychiatry.* 2011;168:234-6.
108. Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:1689-95.
109. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:957-66.