



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA**

TESE DE DOUTORADO

**A INTERAÇÃO ENTRE TRANSTORNO BIPOLAR E OBESIDADE: AVALIAÇÃO
DA NEUROANATOMIA HIPOCAMPAL E DE ADIPOCINAS SÉRICAS**

MIREIA FORTES VIANNA SULZBACH

ORIENTADORA: CLARISSA SEVERINO GAMA

**PORTO ALEGRE
JUNHO/2015**

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

TESE DE DOUTORADO

**A INTERAÇÃO ENTRE TRANSTORNO BIPOLAR E OBESIDADE: AVALIAÇÃO
DA NEUROANATOMIA HIPOCAMPAL E DE ADIPOCINAS SÉRICAS**

Mireia Fortes Vianna Sulzbach
Orientadora:
Prof. Dra. Clarissa Severino Gama

Tese apresentada à Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas: Psiquiatria, como requisito parcial
para obtenção do título de Doutor em
Psiquiatria.

Porto Alegre, Brasil.

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Fortes Vianna Sulzbach, Mireia
A INTERAÇÃO ENTRE TRANSTORNO BIPOLAR E OBESIDADE:
AVALIAÇÃO DA NEUROANATOMIA HIPOCAMPAL E DE
ADIPOCINAS SÉRICAS / Mireia Fortes Vianna Sulzbach. -
- 2015.
107 f.

Orientadora: Clarissa Severino Gama.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto
Alegre, BR-RS, 2015.

1. Transtorno Bipolar. 2. Hipocampo. 3.
Adipocinas. 4. Leptina. 5. neuroimagem. I. Severino
Gama, Clarissa , orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, e não tivesse *amor*, seria como o metal que soa ou como o sino que tine. E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse *amor*, nada seria... 1 Cor 13: 1e 2

Para o Otto

AGRADECIMENTOS

À professora Clarissa Gama, por ser um exemplo de honra e dignidade, por sua amizade e por me ajudar tanto;

Ao professor Flávio Kapczinski, pelo estímulo e exemplo;

Aos profs. Maurício, Márcia, Adriane, Keila, Pedro e Elisa Brietzke, por estarem sempre presentes, prontos e dispostos a ajudar;

Aos meus queridos amigos Pedro, Raffael e Mirela, pelo carinho, uma conquista maravilhosa em minha vida;

A todos os colegas do laboratório que são admiráveis por sua dedicação, disponibilidade, competência e amizade;

Aos residentes da psiquiatria;

Aos bolsistas (ex): Ramiro, Monise, André e Bárbara;

Aos pacientes e suas famílias, pelos quais e através dos quais este trabalho foi realizado;

A CAPES, ao CNPq e INCT;

À minha família, por me dar tanto amor e carinho;

Aos meus pais, por todo o amor;

Ao meu Deus, por todo o cuidado e proteção.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	9
RESUMO	10
ABSTRACT	12
1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Transtorno Bipolar	14
1.1.1 Definição	14
1.1.2 Achados de Neuroimagem	19
1.1.3 Achados Inflamatórios e Imunológicos	25
1.2 Transtorno Bipolar e Obesidade	34
1.2.1 Achados Inflamatórios na Obesidade	36
1.3 Neuroimagem, Inflamação e Obesidade no Transtorno Bipolar	40
2. JUSTIFICATIVA	44
3. OBJETIVOS	45
2.1 Objetivo Geral	45
2.2 Objetivos Específicos	45
4. MÉTODOS	46
5. RESULTADOS	48
5.1 Artigo 1: Hippocampus size is not correlated with body mass index in bipolar disorder	48
5.2 Artigo 2: Right hippocampus size is negatively correlated with leptin serum levels in bipolar disorder	54
6. ASPECTOS ÉTICOS	67
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO	68

8. REFERÊNCIAS	72
9. ANEXOS	82
ANEXO I: Critérios diagnósticos para o TB	82
ANEXO II: Escala de Hamilton para avaliação de Depressão	86
ANEXO III: Escala de Young para mania	91
ANEXO IV: Escala Breve de Funcionamento	98
ANEXO V: Protocolo de Pesquisa para Pacientes Eutímicos	99
ANEXO VI: Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos de Eixo I (capítulo de transtornos de humor) - SCID	103

LISTA DE ABREVIATURAS

APA	ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, DO INGLÊS AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION
BDNF	FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO, DO INGLÊS BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR
DSM-5	MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS, 5 ^a EDIÇÃO, DO INGLÊS Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDM	EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR
EH	EPISÓDIO HIPOMANÍACO
EM	EPISÓDIO MANÍACO
GM	SUBSTÂNCIA CINZENTA, DO INGLÊS GRAY MATTER
IFN-	INTERFERON
IGF-1	FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA TIPO 1, DO INGLÊS INSULIN GROWTH FACTOR
IL	INTERLEUCINA
IL-1RA	ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE IL-1
IMC	ÍNDICE DE MASSA CORPORAL
PCR	PROTEÍNA C-REATIVA
SIL-2R	RECEPTOR SOLÚVEL DE IL -2
SNC	SISTEMA NERVOSO CENTRAL
TB	TRANSTORNO BIPOLAR TIPO I
TNF-ALFA	FATOR DE NECROSE TUMORAL
sTNFR1	RECEPTOR SOLÚVEL TIPO 1 DO TNF
WM	SUBSTÂNCIA BRANCA, DO INGLÊS WHITE MATTER

RESUMO

O Transtorno Bipolar (TB) é uma patologia grave, crônica, associada à alta morbidade e caracterizada por alterações nos estados de humor (mania, hipomania e depressão). Possui comorbidade com diversas patologias clínicas, entre elas a obesidade. Tanto o TB quanto a obesidade possuem um componente imunológico e inflamatório importante. Essa comorbidade é bastante elevada e, quando presente, o paciente tem uma maior probabilidade de possuir déficits na memória declarativa, que está relacionada à disfunção do hipocampo, uma vez que é uma estrutura sensível à inflamação. As adipocinas (por exemplo, a leptina e a adiponectina) são biomarcadores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo que possuem receptores no hipocampo. Assim, o objetivo desta tese é estudar o impacto da obesidade, do tamanho do hipocampo e dos níveis de adipocinas (leptina e adiponectina) em pacientes com TB comparados a controles sem o transtorno.

O tamanho do hipocampo foi adquirido com um scanner Philips Achieva de 1,5 Tesla. As dosagens das adipocinas (leptina e adiponectina) foram medidas utilizando kits ELISA-sanduíche. Para ambos os artigos foram selecionados pacientes eufímicos com TB e seus controles.

No nosso estudo verificou-se que não há diferença no tamanho do hipocampo total entre pacientes com TB e controles ($p = 0,123$). Também não há correlação estatisticamente significativa entre o volume do hipocampo total e o IMC na amostra total ($p = 0,153$, $\rho = -0,194$), ou nos pacientes com TB ($p = 0,084$, $\rho = -0,345$), bem como nos controles ($p = 0,823$, $\rho = -0,043$), quando avaliados separadamente. Entretanto, nos pacientes com TB, foi encontrada uma significativa correlação negativa entre os volumes do hipocampo direito e níveis

séricos de leptina ($r = -0,472$, $p = 0,021$), fato que não se observou entre os controles ($r = -0,122$, $p = 0,563$).

Nossos resultados sugerem que apesar de não haver sido demonstrada uma associação entre o IMC e o volume do hipocampo, verificou-se que um aumento da leptina sérica nos pacientes com TB está associada com as alterações de volume do hipocampo direito, dados que podem ter tem implicações potencialmente significativas para a nossa compreensão da fisiopatologia do TB. Além disso, embora muito prevalente no TB, a obesidade é um fator de risco modificável, mas negligenciado nos esquemas de neuroprogressão da doença, o que sugere que as intervenções nutricionais são altamente desejáveis para se obter melhores resultados.

Palavras-chave: Transtorno Bipolar; Obesidade; IMC; Hipocampo; Ressonância magnética, leptina, adiponectina

ABSTRACT

The Bipolar Disorder (BD) is a serious and chronic illness, associated with high morbidity and characterized by changes in mood states (mania, hypomania and depression). It has several comorbid medical conditions, including obesity. Both BD and obesity have an important immunological and inflammatory component. This comorbidity is quite high and, when present, the patient has an increased likelihood of having deficit in declarative memory, which is related to hippocampal dysfunction since it is a sensitive structure to inflammation. Adipokines (e.g., leptin and adiponectin) inflammatory biomarkers are produced by adipose tissue that have receptors in the hippocampus. The objective of this thesis is to study the impact of obesity, the hippocampus size and levels of adipokines (leptin and adiponectin) in BD patients compared to controls without the disorder.

The hippocampus size was acquired with a Philips Achieva 1.5 Tesla scanner. Dosages of adipokines (leptin and adiponectin) were measured using ELISA-sandwich kits. For both articles were selected patients and controls.

In our study we found that there was no difference in total hippocampus size between patients and controls ($p=0.123$). There was no correlation between total hippocampus size and BMI in the whole sample ($p=0.153$, $\rho=-0.194$), or in BD ($p=0.084$, $\rho=-0.345$) and controls ($p=0.823$, $\rho=-0.043$) groups separated. In patients with BD. However we found a significant negative correlation between the volumes of the right hippocampus and serum leptin levels ($p = 0.021$, $\rho = -0.472$), a fact that was not observed among controls ($p = 0.563$, $\rho = -0.122$).

Our results suggest that the association between high BMI and increased serum leptin with hippocampal volume changes in patients with BD, has potentially significant implications for our understanding of BD pathophysiology. Furthermore, although very prevalent in BD, obesity is a modifiable risk factor, but neglected in neuroprogressão schemes of the disease, suggesting that the nutritional interventions are highly desirable to obtain best results.

Keywords: Bipolar Disorder; Obesity; BMI; Hippocampus; MRI, leptin, adiponectin

1. INTRODUÇÃO

1.1 TRANSTORNO BIPOLAR (TB)

1.1.1 Definição

As alterações de humor e a busca por seu entendimento e alívio remontam a própria história da nossa civilização. O relato mais antigo que temos (cerca de 900 a. C.) foi descrito na Bíblia, no livro de I Samuel cap. 16, quando o então Rei Saul foi “tomado de um espírito maligno” e contra o qual reagia com intensa agressividade, para acalmá-lo, Davi toca sua harpa e “Saul sentia alívio e ficava melhor” [1].

Já na antiguidade, por volta do século 4 a.C., os gregos acreditavam que todas as doenças mentais estavam intimamente relacionadas com os fluidos vitais ou como era chamada: *Teoria dos quatro humores*. Postulada por Hipócrates, os estados melancólicos, sanguíneo, colérico e o fleumático eram definidos pela prevalência respectivamente da bÍlis negra, sangue, bÍlis amarela e fleuma, sendo que a causa principal para tal desequilÍbrio seriam os alimentos ingeridos [1]; [2]. Essa descrição, apesar de equivocada, parece espantosamente moderna, visto que hoje sabemos que realmente existe uma desregulação da neurotransmissão, e estudos apontam para a correlação entre os estados de humor e a quantidade e a qualidade dos alimentos ingeridos. [3]; [4]; [5]; [6]; [7].

Mas foi Arateus da Capadócia (150 d.C.) quem possivelmente primeiro descreveu a melancolia e a mania como aspectos diferentes de uma mesma doença [2]. Nos séculos seguintes, durante o PerÍodo Medieval, prevaleceram as explicações mÍstico-religiosas para a origem dos transtornos mentais.

Somente no século XIX, na França, o conceito de que haveria uma doença mental única, representada pela mania e a melancolia, foi novamente retomado com as publicações de Falret (1851) e Baillarger (1854) [8].

Foi Emil Kraepelin, no entanto, em 1899, quem unificou os tipos de distúrbios afetivos no conceito da “insanidade maníaco-depressiva”, separando-a da demência precoce (a esquizofrenia atual), e que enfatizou em sua nosologia a importância tanto do quadro clínico quanto do curso longitudinal da doença [9].

Esse conceito vem sendo desenvolvido e periodicamente reavaliado, desde o surgimento dos primeiros manuais diagnósticos, no período Pós II Guerra Mundial, com o lançamento do CID-6 e o DSM I, até os dias atuais, com o CID -10 e o DSM-5 [9].

Atualmente sabemos que o Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno complexo, potencialmente grave, de curso crônico, com etiologia multifatorial, com episódios recorrentes e que está associado com elevada morbidade clínica [10]. Apresenta como características principais alterações no humor, cognição e comportamento. A intensidade dos sintomas é variável, acarretando prejuízos no desempenho das atividades diárias, profissionais, familiares e sofrimento pessoal. Sua prevalência na população mundial está estimada em cerca de 2% [11]. Afeta igualmente homens e mulheres e a média de idade de início dos sintomas é aos 18 anos, mas pode ocorrer em qualquer idade ao longo da vida [12]; [13]. Esse fato gera um impacto econômico sério na vida do paciente com esse diagnóstico, de seus familiares e da sociedade, visto que esse é um momento particularmente produtivo da vida desse indivíduo e determinante para o seu futuro, especialmente se considerarmos que estudos apontam para um intervalo de cinco a dez anos, entre os primeiros sintomas e o início do seu tratamento

[14]. Além disso, pessoas com TB consultam vários médicos e, em média, levam mais de oito anos buscando tratamento antes de receber o diagnóstico correto, tendo como consequência um impacto importante na morbidade da patologia [14]; [15]. O sofrimento desses indivíduos também é considerável, visto que, passam cerca de 50% de suas vidas sintomáticos, sendo a maior parte do tempo com sintomas depressivos [16]; [17]. Solomon et al. [18] investigaram o tempo para a recuperação depois de um episódio de humor, verificando que a sua duração média tinha sido de treze semanas. Ao longo dos primeiros cinco episódios de humor para cada indivíduo, apenas 41-59% tinham se recuperado em três meses, e, aos seis meses, aproximadamente 30% dos pacientes ainda não tinham se recuperado. Além disso, mais de 10% dos pacientes ainda não tinham se recuperado em dois anos, e entre 5% e 10% dos pacientes não tinham se recuperado em cinco anos.

No TB há uma elevada taxa de comorbidades psiquiátricas, podendo chegar a 50-70% [19], com o Transtorno de Ansiedade, Transtorno Obsessivo Compulsivo, abuso de substâncias como o álcool, Transtorno do Déficit de Atenção /Hiperatividade e Transtornos Alimentares [13].

O TB afeta outros sistemas além do Sistema Nervoso Central (SNC), pois apresenta altas taxas de comorbidades médicas, que, por sua vez, estão associadas a elevadas taxas de mortalidade. Por isso o TB tem sido considerado como uma patologia multissistêmica, com prejuízos cognitivos, endócrinos, autonômicos e no ritmo circadiano [13]; [5].



Adaptado de Leboyer et al., Journal of Affective Disorders (2012): Os diferentes mecanismos que podem causar alterações na imuno-inflamação e que são suscetíveis a fatores genéticos e ambientais podem levar ao transtorno bipolar que é mais bem conceitualizado como uma desordem multissistêmica [5].

Em um estudo, conduzido por Sylvia et al. [20], verificou-se que 96,7% dos participantes com TB tinham, pelo menos, uma comorbidade médica, especialmente cardiometabólicas, como hipertensão, diabete e dislipidemia[20]. Estudos apontam que os indivíduos com TB associado a essas comorbidades podem ter morte precoce, em até 14 anos, quando comparados com aqueles sem o TB [21]; [22]. Portanto a obesidade, fortemente associada a essas condições, é uma comorbidade extremamente relevante ao estudarmos TB. Além disso, os pacientes obesos com TB apresentam um curso de doença mais grave do que os pacientes com peso normal, pois nesses indivíduos ocorrem episódios depressivos mais frequentes, menores taxas de resposta para farmacoterapia,

tentativas de suicídio mais frequentes e maior disfunção cognitiva [23]; [24]; [25]; [26]. No entanto, os mecanismos que ligam obesidade a esses resultados ainda são desconhecidos.

Alinhado a esses achados, segundo a Organização Mundial da saúde, dentre todas as causas médicas, o TB é a sexta maior causa de incapacitação ao trabalho [27]. Além disso, pacientes com diagnóstico de TB apresentam até quinze vezes maior risco de suicídio que a população em geral [12].

Existem importantes estudos que sugerem que um maior número de episódios, especialmente aqueles maníacos, está associado com uma diminuição do tempo de eutímia entre os episódios, piora do desempenho neurocognitivo, aumento do risco de suicídio, e uma pior resposta tanto farmacológica quanto às abordagens psicossociais [28]; [29].

Portanto, maior rapidez e precisão na realização desse diagnóstico se fazem necessárias. Em 2014, foi lançado pela APA (Associação Americana de Psiquiatria) o quinto Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, o DSM-5, segundo o qual o TB I, foco deste trabalho, caracteriza-se por pelo menos um episódio maníaco (EM), que pode ser antecedido ou seguido por episódios hipomaníacos (EH) ou depressivos maiores (EDM), podendo incluir a presença de sintomas psicóticos. Para acessar os critérios diagnósticos de cada um desses episódios, vide anexo I.

O conhecimento das bases neurobiológicas e condições associadas ao TB, como a genética, neurotransmissão, vias neuro-hormonais, vias de transcrição de sinal, regulação da expressão gênica, estresse oxidativo e de neuroimagem vêm se apresentando com uma perspectiva proeminente no entendimento e tratamento dessa patologia [30].

1.1.2 Achados de Neuroimagem no TB

O termo neuroprogressão tem sido cada vez mais utilizado para definir a reorganização patológica do sistema nervoso central (SNC) ao longo do curso de doenças psiquiátricas graves [31]. Pode ser resultado de diversos insultos, tais como inflamação e estresse oxidativo [28]. No TB, a reatividade do substrato neural é alterada por repetidos episódios de humor, em última análise, promovendo no cérebro essa reorganização patológica associada a uma maior vulnerabilidade ao estresse [32]; [33]. A neuroprogressão também está diretamente relacionada com as mudanças anatômicas e funcionais que ocorrem no cérebro durante o curso da doença [34]. Essas mudanças na estrutura do cérebro são apoiadas por observações de uma perda progressiva da espessura da substância cinzenta (GM) associada à cronicidade do TB [35]. Alinhado a esses achados, temos duas importantes meta-análises que corroboram tais evidências: Bora et al. realizaram uma meta-análise da morfometria baseada em estudos em voxel (VBM) de GM em 660 pacientes com TB e 770 controles saudáveis. Esses autores concluíram que havia reduções robustas de GM nos indivíduos com TB, as quais ocorreram em regiões límbicas anteriores, que podem estar relacionadas com anormalidades no controle executivo e no processamento emocional desses indivíduos [36]. Ellison-Wright e Bullmore compararam estudos de neuroimagem realizados em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia aos estudos de indivíduos com TB, a fim de avaliar as áreas e as extensões destas afetadas em ambas as patologias. Foram avaliados 42 estudos com 2.058 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e seus controles, que foram comparados com quatorze estudos com 366 indivíduos com TB e seus controles. Na esquizofrenia, houve extensa redução na GM nos lobos frontal e

temporal, córtex do cíngulo e insular e no tálamo. Também se verificou um aumento da GM nos gânglios basais. No TB, as reduções da GM estavam presentes no cíngulo anterior e na ínsula bilateral, regiões implicadas no processamento emocional [37].

Outras alterações em estruturas cerebrais têm sido amplamente relatadas no TB, entre essas se inclui o alargamento do terceiro e dos ventrículos laterais; redução dos volumes da substância cinzenta do córtex orbitofrontal, pré-frontal medial e do córtex mesotemporal; no tamanho das substâncias subcorticais como o estriato, a amígdala e o hipocampo [38]; [39]; [40]. Essas mudanças neuroanatômicas tendem a ser mais pronunciadas em pacientes com um curso de doença que envolva múltiplos episódios [38]; [41]. Essas alterações também podem servir como marcadores neurobiológicos e criar oportunidades para a avaliação do impacto dos tratamentos no TB [42]. Como no caso dos pacientes que faziam uso do lítio e que foi demonstrado haver um aumento no volume do hipocampo e da amígdala, quando comparados com os que não usavam essa medicação e também com seus controles [40].

Como vimos na introdução, o TB é caracterizado por alterações significativas no estado de humor do indivíduo, mas também apresenta um comprometimento cognitivo em diversas áreas [43]; isso sugere que as estruturas anatômicas cerebrais responsáveis pelas expressões emocionais e pelas funções cognitivas estão intimamente ligadas uma a outra [44]. Entre essas estruturas, temos o Sistema Límbico, que está envolvido especialmente na aquisição da memória recente e nos processos de retenção e consolidação das informações novas e possivelmente também em seu armazenamento temporário e transferência para áreas neocorticais de associação para armazenamento

permanente [45].

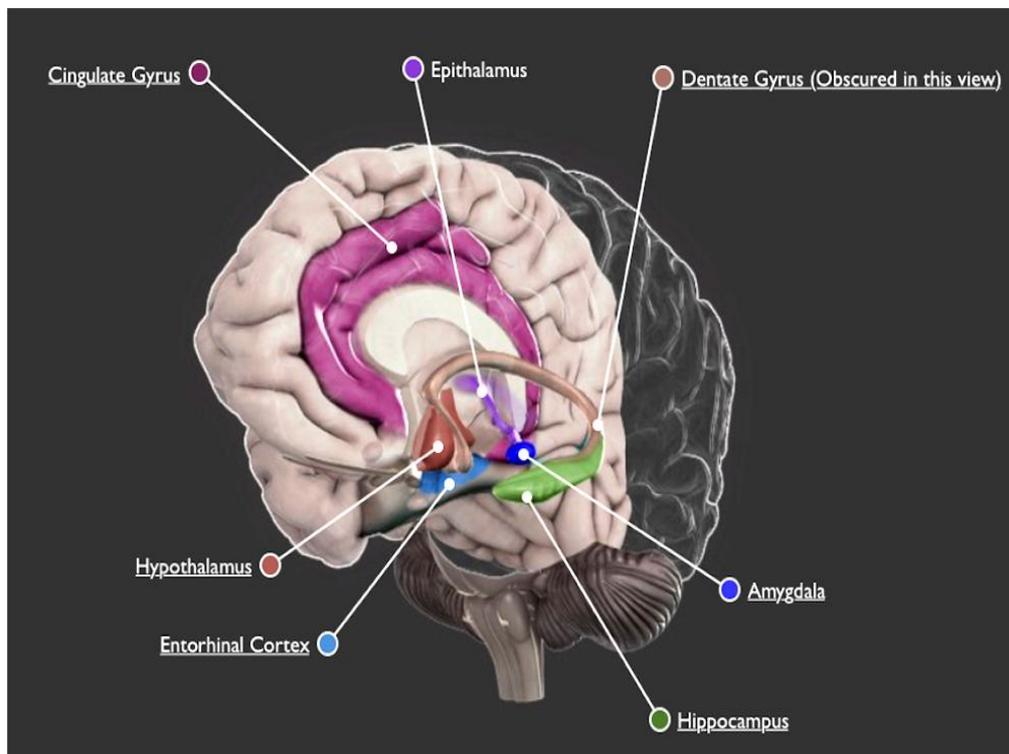


Imagem adquirida do app "Brain 3D"

O hipocampo, parte da estrutura cortical do Sistema Límbico, é conhecido como a região de cérebro implicada no aprendizado e memória e atualmente começou a emergir como uma área de integração do cérebro com as emoções e a cognição [46]; [44]; [47].

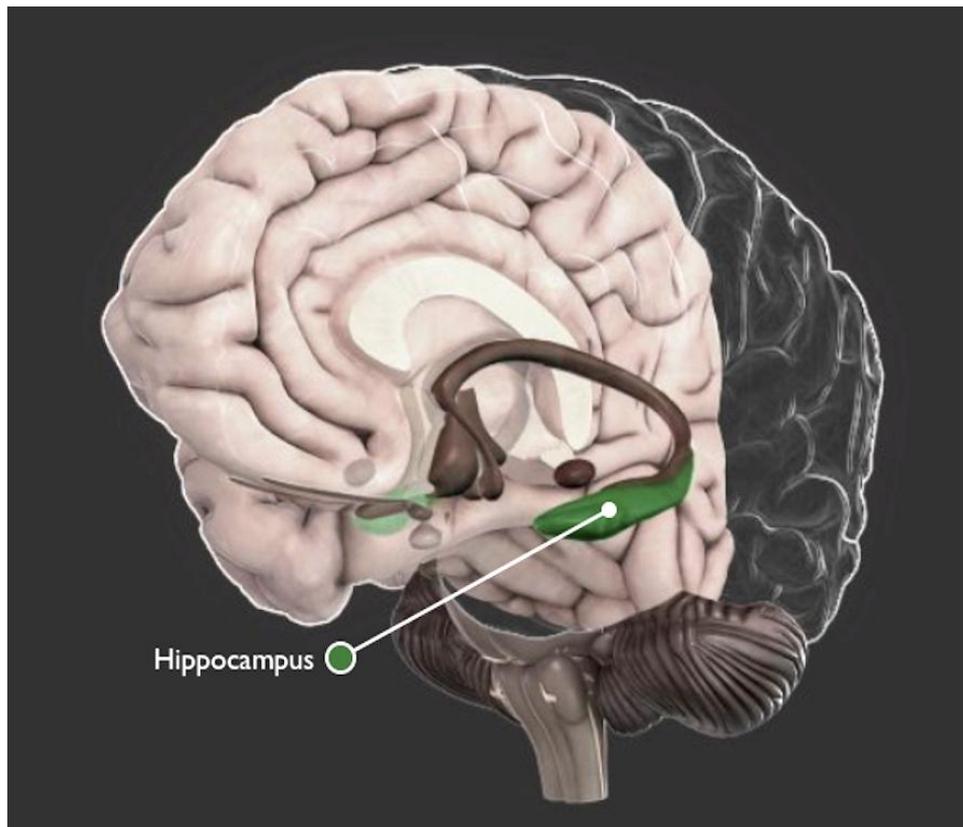


Imagem adquirida do app "Brain 3D"

O hipocampo de tamanho aumentado está intimamente ligado com boa memória e função cognitiva; inversamente, a atrofia do hipocampo é associada com o desenvolvimento de demência [48]. Pacientes com algumas condições médicas, como hipertensão, diabetes, dislipidemia e obesidade muitas vezes têm hipocampus menores e experimentam um maior grau de declínio cognitivo do que os indivíduos sem essas comorbidades [49]; [50].

O hipocampo tem sido um foco de atenção em estudos de neuroimagem no TB, especialmente porque as evidências de danos no hipocampo, associadas com a neuroprogressão, permanecem controversas, apesar de estudos apontarem para que as anormalidades no hipocampo possam estar implicadas

na fisiopatologia do TB [40]; [51]; [52]; [53]; [54]; [55], outros estudos com pacientes diagnosticados com TB não identificaram essa associação [56]; [57].

Portanto, apesar da expectativa inicial de se encontrar redução em volumes do hipocampo como descrito nos estudos sobre o transtorno depressivo maior (TDM), estudos iniciais não foram capazes de encontrar essas mudanças nos indivíduos com TB. Vários aspectos, como uma possível influência do lítio na neurogênese e diferenças nos estados de humor, têm sido apontados como relevantes [58]. Por outro lado, os estudos dedicados a investigar citoarquitetura desta região encontraram uma redução do tamanho dos neurônios piramidais na região C1A e a redução do número de neurônios não piramidais na região CA2 em indivíduos com TB [59]; [60]. Além disso, pacientes com Transtorno Bipolar têm maior probabilidade de déficits em memória declarativa em avaliações neuropsicológicas, uma função cognitiva claramente relacionada com disfunção do hipocampo [61].

O hipocampo é uma das mais sensíveis e maleáveis regiões do cérebro [62]. Um aspecto que pode contribuir para a disfunção do hipocampo em transtornos do humor é a sensibilidade particular do hipocampo aos glicocorticoides [62]. Embora o estresse seja um mecanismo de proteção de adaptação para situações de ameaça, o estresse crônico leva progressivamente a estados patológicos, como transtornos de ansiedade ou depressão e influencia negativamente o desempenho cognitivo [63].

Em um estudo com adolescentes com TB, foi encontrado um volume do hipocampo total significativamente menor em relação aos controles, o que sugere um possível correlato neural para os déficits de memória observados nesta doença. [47]

Um estudo interessante abordando fatores modificáveis que podem interferir no tamanho do hipocampo foi o conduzido por Draganski B. et al. [64], que examinaram a correlação entre a estimulação cognitiva intensa e o tamanho do lobo temporal e do hipocampo em estudantes de medicina durante três meses de estudo intensivo. Surpreendentemente, o hipocampo posterior, que cresceu substancialmente durante os três meses de intensivo estudo e memorização, continuou a crescer no mesmo ritmo durante os três meses subsequentes de trabalho mental leve. Uma explicação possível para esse resultado inesperado é que, durante o período de estudo intensivo, o aumento da neurogênese pode ter ocorrido no hipocampo comparado com as outras regiões do cérebro, o que levaria a um aumento da densidade de novos neurônios e novas interligações formadas através do hipocampo [64].

Essas modificações em estruturais cerebrais lançam uma luz sobre a necessidade de buscar a entender ainda mais sobre a fisiopatologia do TB e de que maneira podemos trabalhar para alterar o prognóstico desses pacientes.

Mas ainda não está claro, até agora, como os processos fisiopatológicos do TB impactam no hipocampo, especificamente como os fatores metabólicos modulam e influenciam a estrutura e a função do hipocampo.

1.1.3 Achados Inflamatórios no TB

Embora grande parte da atenção sobre o papel dos processos inflamatórios nas doenças tem-se centrado sobre as patologias cardiovasculares, diabetes, câncer e doenças neurodegenerativas, há uma crescente valorização que doenças neuropsiquiátricas, como TB, que deve ser adicionada à lista das desordens onde inflamação está significativamente envolvida.

Estudos têm indicado que o TB é uma doença sistêmica, com alterações bioquímicas que ocorrem tanto dentro quanto fora do SNC [65]; [31]. Portanto, o TB, seus sintomas e episódios (de mania, depressão e eutimia) têm sido alvo de extensa investigação quanto se trata da sua ligação com os sistemas inflamatório e imunológico, pois fornecem dados importantes referentes à sua fisiopatologia e, como consequência, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas [66].

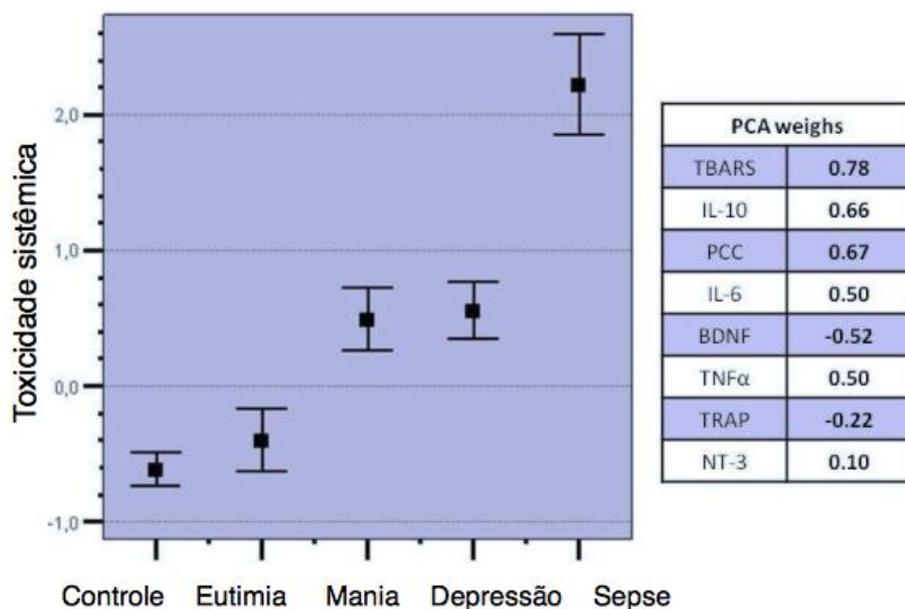
As citocinas são conhecidas por interagir com o sistema neuroendócrino como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com o sistema autonômico (epinefrina, norepinefrina), e com o sistema neurotransmissor (dopamina, serotonina, glutamina) [67]; [68]. Os estudos das citocinas no TB vêm se intensificando e sua importância se deve ao fato de elas poderem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), [69] e algumas delas desencadear toxicidade e morte por apoptose em células da glia, fato que as associa intimamente com a neuroprogressão [29]. Ao avaliarem-se os estudos que abordam as citocinas pró e anti-inflamatórias no TB, eles, muitas vezes, apresentam resultados conflitantes quanto aos níveis das citocinas, porém há uma certa tendência que aponta para um perfil pró-inflamatório, principalmente nos pacientes em episódio de mania ou de depressão.

Em um estudo conduzido por Brietzke, E., et al., em pacientes com TB, foram encontradas associações entre os aumentos dos níveis das citocinas pró-inflamatórias, IL-2, IL-4 e IL-6, e o episódio de mania, quando comparadas com indivíduos saudáveis. Já os pacientes em episódio depressivo mostraram o aumento dos níveis da IL-6 [70].

Outro estudo encontrou a associação entre os níveis aumentados das citocinas (Interferon γ , IL-2, IL-6, e do TNF- α), da imunidade mediada por célula (linfócitos e receptores de células T), e dos níveis de lipídios (colesterol) e o episódio maníaco, com a volta aos seus níveis normais após o esbatimento do episódio agudo [71].

Em um estudo prospectivo conduzido por Kim et al., [72] foram dosadas as citocinas dos pacientes em episódio maníaco e após seis semanas de tratamento. Verificou-se que, no episódio maníaco, a produção de IL-6 e TNF- α dos pacientes foi significativamente mais elevada do que a dos controles, enquanto que os valores da IL-4 foram significativamente inferiores quando comparada aos controles. Após seis semanas de tratamento, os níveis de IL-6 diminuíram significativamente em comparação com os valores basais [72]. Segundo os autores esse resultado apóia a ideia de que os estabilizadores de humor possivelmente tenham efeito imunomodulador e que a IL-6 poderia ser considerado como um marcador do estado maníaco nesses pacientes.

Essas alterações nos níveis das citocinas inflamatórias e sua associação com o TB foram estudadas também por Kapczinski et al., que demonstraram haver uma toxicidade sistêmica nos pacientes com TB e que ela está relacionada com um prejuízo de funcionamento e clínico devido a sucessivos episódios da doença [73].



Kapczinski, F., et al., *A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes*. Mol Psychiatry, 2010. **15**(8): p. 784-6.

Além disso, a intensidade dos sintomas também tem sido relacionada com estados pró-inflamatórios, pois se verificou uma correlação entre esses sintomas e os níveis periféricos dos receptores 1 do TNF-alfa, antagonista do receptor da IL-1, IL-6, e osteoprotegerina (uma citocina pertencente à família do TNF) [74].

Quatro metanálises avaliaram os níveis periféricos de citocinas em pacientes com TB quando comparadas com seus controles [75]; [76]; [77]; [78], as concentrações de IL-4, TNF- α , TNFR1, e o sIL-2R foram significativamente maiores em pacientes com TB quando comparadas com os controles. No entanto não houve diferenças significativas entre os pacientes com TB e seus controles para o IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , TGF- β 1, IL-1ra, e TNFR2. Sendo que uma dessas avaliou especificamente as quimiocinas CXCL8, CCL2 e CCL3 não encontrou qualquer associação com TB [78].

As citocinas também foram mensuradas em diferentes estágios do TB. Kauer-Sant'Anna et al. [79] verificaram que as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α estavam elevadas em ambos os estágios da doença, no precoce (<3 anos de doença) e no estágio final (> 10 anos de doença) , enquanto que a citocina anti-inflamatória IL-10 estava aumentada apenas na fase inicial.

Entretanto, em modelo animal, níveis elevados de eotaxina / CCL11 foram associados com a diminuição da neurogênese no hipocampo, com prejuízo de aprendizagem e memória [80], sendo sugerido como um marcador de envelhecimento. Em um estudo realizado com indivíduos em estágio inicial e tardio do TB, também se verificou um aumento nos níveis da quimiocina CCL11 no estágio tardio da doença quando comparada com seus controles [81], achado não visto com outras interleucinas como TNF-alfa e IL-6, marcadores de estresse oxidativo e BDNF [81].

Estudar os níveis das citocinas em pacientes com TB é de suma importância, pois suas alterações podem ter como consequência modificações nos mecanismos de homeostase entre os sistemas imunológico, endócrino e de neurotransmissão, tendo como resultado alterações na neurogênese [72], e conseqüentemente podendo induzir a déficits cognitivos e sistêmicos vistos no envelhecimento [82].

A IL-6 estimula os hepatócitos a produzir RNAm para produção da proteína C - Reativa (PCR), que também tem se mostrado implicada com as alterações inflamatórias no TB. Elevações dos níveis de PCR têm sido relatadas em indivíduos adultos com TB tanto durante a fase aguda de mania [83] quanto na fase de recuperação dos sintomas, sugerindo que a inflamação crônica pode ser um aspecto associado à doença bipolar nesses indivíduos [84].

Abaixo veremos um resumo dos níveis das principais citocinas durante os episódios do TB. Barbosa et al. [66], compilaram uma revisão sobre esse tema, com estudos desde 1990 até 2014.

*Níveis periféricos das citocinas em pacientes com TB em **Eutímia** comparados com os controles*

Citocina	Conclusão
TNF alfa	↔
sTNFR1	↑
sTNFR2	↔
IFN-γ	NC
IL-2	↔
IL-4	NC
IL-6	↔
IL-10	NC
IL-1β	↔
IL-1 ra	NC
CCL2	↔
CCL3	↔
CXCL8	NC
CXCL10	↑
CXCL11	NC
CXCL24	NC

Legenda: ↓: níveis diminuídos; ↔: níveis não alterados; ↑: níveis aumentados; NC: não conclusivo

*Níveis periféricos das citocinas em pacientes com TB na **Depressão** comparados com os controles*

Citocina	Conclusão
TNF - alfa	↔
sTNFR1	↑
IL-6	↔
IL-4	NC
IL1-β	↔
IL-1 ra	↔

Legenda: ↓: níveis diminuídos; ↔: níveis não alterados; ↑: níveis aumentados; NC: não conclusivo

Níveis periféricos das citocinas em pacientes com TB em **Mania** comparados com os controles

Citocina	Conclusão
TNF - alfa	↑
sTNFR1	↑
sTNFR2	↔
IL-6	↔
IL-4	↑
IL-1 β	NC
IL-12	↑
IL-1 ra	↔
CCL2	↔
CCL3	↔
CXCL8	NC
CXCL10	↑
CXCL11	↑
CXCL24	↔

Legenda: ↓: níveis diminuídos; ↔: níveis não alterados; ↑: níveis aumentados; NC: não conclusivo

Adaptado do artigo de: Barbosa et al., Cytokines in Bipolar Disorder: Paving the Way for Neuroprogression 2014, Neural Plast

Portanto, estudos que abordem o balanço das citocinas pró e anti-inflamatórias podem contribuir para o entendimento da fisiopatologia, da evolução clínica, das comorbidades e da neuroprogressão no TB.

Estudos também apontam para que o estresse oxidativo esteja envolvido na fisiopatologia do TB. As alterações em enzimas antioxidantes, como o aumento dos níveis de superóxido dismutase (SOD) e marcadores e peroxidação lipídica, como o ácido tiobarbitúrico (TBARS) e óxido nítrico (NO), têm sido relatadas como aumentadas nesses indivíduos quando estão em fase depressiva e outras enzimas oxidativas, tais como catalase e glutathione peroxidase foram relatadas como estando aumentadas na mania e diminuídas na eutimia [85]. Um recente estudo conduzido por Tsai et al., [86], em pacientes com TB em episódio

maníaco, encontrou níveis significativamente mais elevados de TBARS quando comparado com seus controles e, após o tratamento, esses níveis encontravam-se diminuídos, sugerindo que os níveis séricos de TBARS poderiam ser um biomarcador de estresse oxidativo em pacientes com TB em fase maníaca e após o tratamento [86].

Podemos avaliar os danos causados pelo estresse oxidativo também em populações jovens, como no estudo conduzido por Magalhães et al., [29] no qual, em indivíduos com TB entre 18 e 24 anos, foram mensurados os níveis da proteína Carbonil (PCC), que se apresentaram significativamente mais elevados que seus controles. Esses resultados indicam que a lesão oxidativa à proteína está presente desde muito cedo e pode ser vista como um sinal de atividade da doença no início dos Transtornos de Humor [29].

Enquanto os desequilíbrios no estresse oxidativo podem ser detectados nos estágios iniciais da doença, eles tendem a ser mais pronunciados com o aumento do tempo de duração da doença ou do número de episódios, sugerindo que o estresse oxidativo pode ser um mecanismo de neuroprogressão e uma fonte de biomarcadores para monitorar o curso da doença [31]; [29].

Além disso, a acumulação de radicais oxidativos de forma não homeostática pode resultar em apoptose e necrose neuronal, tendo como consequência danos lipídicos, em proteína e no DNA [87].

As alterações nas neurotrofinas, tais como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), que desempenha um papel fundamental na sobrevivência e proliferação neuronal, também são muito estudadas. O BDNF tem sido considerado um dos mais importantes mediadores da plasticidade sináptica e do controle

apoptose nos Transtornos de Humor e as alterações nas neurotrofinas são bem documentadas no TB [88];[65]; [89] [90]; [91]; [87].

Em uma revisão sistemática, com análise de metarregressão [89], indivíduos com TB, quando comparados com controles saudáveis, apresentaram baixos níveis periféricos de BDNF na mania e em episódios depressivos, entretanto, os níveis de BDNF em eutimia não foram alterados, embora eles fossem influenciados pela idade e tempo de doença.

Em outro estudo, o BDNF apresenta-se diminuído em episódios agudos de mania e depressão e se correlacionou com a gravidade da doença [92]; [88].

Portanto, o BDNF tem sido considerado como um marcador de sintomas clínicos e um mecanismo subjacente na neuroprogressão [28].

A segunda neurotrofina que provavelmente seja de importância para os transtornos de humor, e particularmente em processos de senescência, é o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Essa neurotrofina pode aumentar a proliferação neuronal de células-tronco no giro denteado do hipocampo e aumentar a densidade dos neurônios piramidais na espinha dendrítica de CA1 [93]. O IGF-1 ativa a sinalização anti-apoptótica, protegendo neurônios contra o estresse oxidativo [94]. No entanto, as concentrações plasmáticas do IGF-1 diminuem com a idade e estão associadas negativamente com fatores de risco cardiometabólico, como IMC, a resistência à insulina e a pressão arterial, o que sugere que as concentrações de IGF-1 podem ser um marcador de doença metabólica, tornando os pacientes com TB mais susceptíveis à agressão neural [95].

Portanto o estudo dos estados neurobioquímicos que envolvem a fisiopatologia do TB bem como de suas comorbidades, como a obesidade, que

possuem mecanismos de ação que agem também nessas vias, é de extrema importância para compreendermos um pouco mais sobre a fisiopatologia do TB, buscar novos alvos terapêuticos e com isso ajudar a entender novos caminhos para alterar o prognóstico desses pacientes.

1.2. TB e OBESIDADE

A obesidade é definida como um excesso de adiposidade com um índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 30, e o sobrepeso, definido como IMC maior ou igual a 25 [96]. A obesidade é uma desordem que afeta múltiplos sistemas [97]. Diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e cânceres (mama, cólon, esôfago, rim, ovário, pâncreas e uterino) são conhecidos por causarem mais morbidade e mortalidade quando relacionados com a obesidade [98].

No TB, a comorbidade com a obesidade é altamente prevalente. Os estudos têm mostrado que 55% - 75% dos pacientes com TB estão com sobrepeso ou obesos [99]; [23]; [100]; [6]; [101]; [102]. Foi descrito um ganho de peso significativo no TB após o primeiro episódio maníaco, sugerindo que ele está relacionado ao tratamento com estabilizadores de humor e antipsicóticos de segunda geração [103]. Nos pacientes com TB, após a recuperação de seu primeiro episódio maníaco, os pacientes que possuíam IMC elevado tinham redução no volume da GM e da WM nas áreas frontal, temporal e límbica subcortical. Essas regiões do cérebro são altamente envolvidas na fisiopatologia do TB e possuem um papel importante na regulação das emoções. Portanto esses resultados sugerem um mecanismo neurobiológico para explicar a ligação entre a obesidade e os resultados clínicos pobres no TB. Portanto as alterações relacionadas com o IMC, podem estar envolvidas com a patofisiologia do TB, ou pelo menos uma parte dela. [104].

Quando comparados com controles, os indivíduos com TB possuem maior índice de gordura abdominal central, fato que pode estar relacionado ao uso de antipsicóticos [105]. Nos pacientes com TB, os indivíduos do sexo masculino apresentam maior ganho de peso do que os do sexo feminino. Uma possível

explicação para isso é o efeito protetor que o estrogênio oferece às mulheres [99]; [101].

Bond et al., sugere uma hipótese interessante entre a interação da elevação do IMC e a fisiopatologia do TB: A elevação do IMC poderia criar uma vulnerabilidade cerebral generalizada nos pacientes com TB. Como consequência, mudanças cerebrais específicas poderiam ocorrer e consequentemente a doença poderia progredir mais rapidamente, o que diferiria dos indivíduos saudáveis [104].

Portanto, a associação entre os elevados índices do IMC com as alterações de volume cerebral e as alterações nas citocinas inflamatórias em pacientes com TB, visto que o tecido adiposo é uma fonte conhecida de produção de citocinas pró-inflamatórias [106]; [82], podem ter implicações potencialmente significativas para a nossa compreensão da fisiopatologia da doença.

1.2.1 Achados Inflamatórios na Obesidade

De acordo com uma edição especial da revista Science, o reconhecimento de que a inflamação é um mecanismo fisiopatológico primário nas doenças crônicas é uma das principais descobertas científicas da década [107]. A autora completa ao referir que a inflamação tem se tornado uma força motriz por trás das doenças crônicas e que causará a morte de quase todos nós. Como, por exemplo, nas doenças como câncer, diabetes, obesidade, Alzheimer e aterosclerose, a inflamação veste uma sombria máscara, tornando as pessoas doentes ainda mais doentes, ela enfatiza.

No caso da obesidade, o tecido adiposo evoca uma equivocada resposta imune: as células de gordura em indivíduos obesos não são metabolicamente normais, e o sistema imunológico percebe-as como necessitando de ajuda e envia macrófagos para o auxílio, mesmo que eles na realidade só agravem o problema inflamatório desse tecido [107]; [108]. Os macrófagos M1 secretam elevadas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- alfa, IL-6 e IL-1b e, como resultado, têm um papel central na promoção da obesidade associada à inflamação sistêmica e à resistência a insulina [106].

Alinhado a esse contexto, o estudo do tecido adiposo, em indivíduos sem a obesidade, nos evidencia que ele possui funções de órgão endócrino-chave devido à liberação de várias substâncias bioativas, que exercem um importante papel na manutenção da homeostase corporal [109], conhecidas como adipocinas, cujas atividades podem ser pró-inflamatórias como a leptina e a resistina, as quais, por sua vez, estimulam a produção de TNF, IL-6, IL-18, CCL-2, CXCL5; ou anti-inflamatórias com a liberação da adiponectina. A produção ou a secreção desregulada destas adipocinas, causada pelo excesso de adiposidade e

pela disfunção dos adipócitos, nos indivíduos obesos ou com sobrepeso, pode contribuir para a patogênese das complicações ligadas à obesidade [108]; [110]; [111].

As adipocinas funcionam como uma ligação entre a obesidade, a imunidade e a inflamação, pois atuam na hemostasia e coagulação, pressão arterial, metabolismo lipídico, apetite e balanço energético, angiogênese e resistência à insulina.

A leptina é um hormônio que foi originalmente descoberto em 1994 devido a sua participação na regulação homeostática do peso corporal [112]. Ela é sintetizada principalmente no tecido adiposo, e foi primeiramente ligada à obesidade, demonstrando sua importância no controle do IMC através da inibição da ingestão de alimentos [112]. A leptina é levada para o cérebro através da BHE, onde inicialmente foi conhecida por exercer um papel funcional no hipotálamo. O potencial para a utilização de leptina como um tratamento terapêutico para lesão cerebral e patologias neurodegenerativas foi estimulado pelo fato de ela ter demonstrado uma ação anti-apoptótica bem como efeitos neuroprotetores. [113].

A leptina é a interface entre o metabolismo e as respostas inflamatórias, pois a sua produção pelo tecido adiposo facilita a secreção de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- alfa, IL-1 e IL-6, as quais, por sua vez, promovem a liberação de leptina pelos adipócitos. A leptina está implicada na patogênese da inflamação aguda (podendo promover anorexia e febre) [114] e na crônica, portanto, os seus elevados níveis circulantes na obesidade parecem contribuir para uma ação pró-inflamatória, que faz com que os indivíduos obesos sejam mais susceptíveis ao risco aumentado de desenvolvimento de doenças

cardiovasculares, diabetes tipo II, doença degenerativa, incluindo as doenças autoimunes e câncer [115].

Reforçando essa ideia, em um importante e recente estudo com modelo animal, [82] se observou que a inflamação induzida pela obesidade, através das citocinas inflamatórias, em especial a IL-1 β , medeia a disfunção sináptica no hipocampo, produzindo déficits cognitivos.

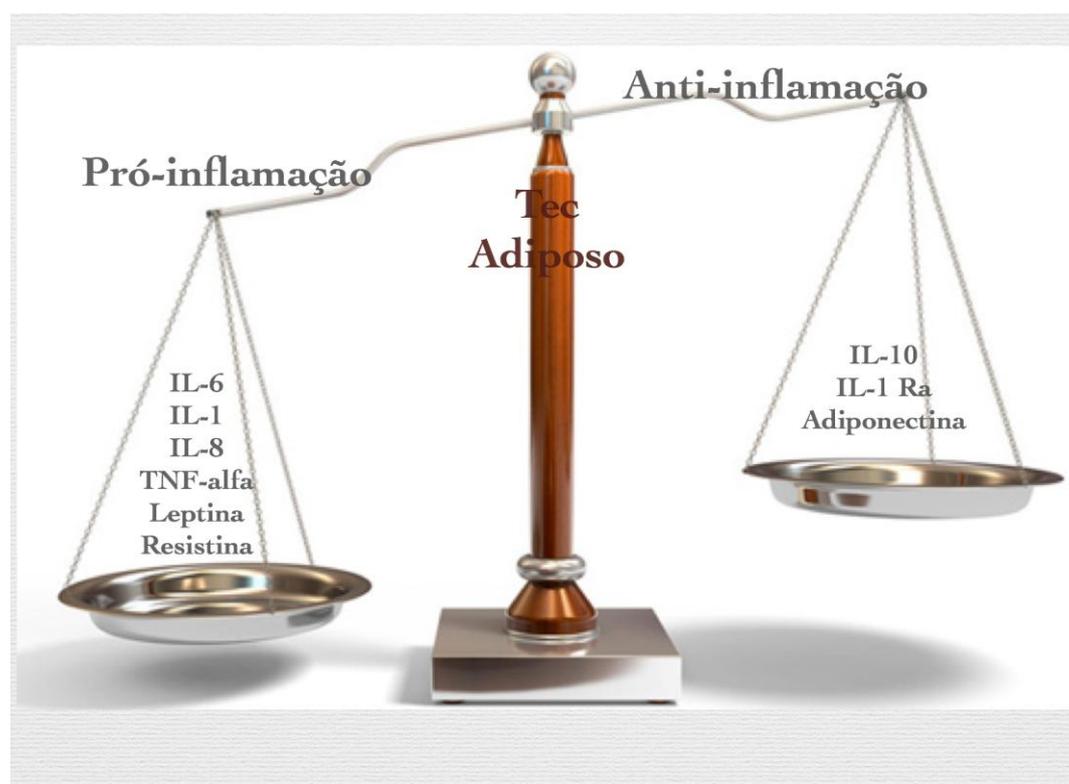
Em um estudo conduzido por Lee et al. [116], foram avaliadas as adipocinas (leptina, resistina e adiponectina) nos pacientes com TB e que apresentavam sobrepeso ou eram obesos. As mulheres apresentaram níveis séricos maiores de leptina e adiponectina que os homens. Quando comparado com os pacientes eutímicos, aqueles em depressão tinham maiores níveis de leptina circulantes, mas a adiponectina e a resistina não se mostraram diferentes nos dois grupos. Uma das possíveis explicações para esses achados em pacientes deprimidos poderia ser o resultado de hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Uma hiperatividade crônica induzida pelo estresse resulta no excesso de glicocorticoides circulantes, o que pode induzir a produção de leptina pelos adipócitos e estimular a ingestão de alimentos. Outra hipótese é que os altos níveis de leptina circulantes podem aumentar a resposta pró-inflamatória, como já demonstrado nos estudos com pacientes com TB [116].

A adiponectina é conhecida como uma adipocina anti-inflamatória sintetizada exclusivamente pelos adipócitos e está presente em níveis elevados no sangue de indivíduos não obesos [108]. Em contrapartida, os níveis de adiponectina estão geralmente diminuídos na circulação de indivíduos obesos, pois sua expressão é regulada negativamente pelos adipócitos dentro do

contexto da obesidade, ou seja, quanto mais adipócitos, menos adiponectina circulante.

Mas no TB parece que essa *down regulation* pode apresentar dificuldades em ocorrer. Estudos apontam para um aumento dos níveis plasmáticos da adiponectina em pacientes com TB, com sobrepeso, quando comparados com seus controles saudáveis, com a mesma comorbidade (sobrepeso) [117]; [118].

Esses resultados corroboram a visão de que os mecanismos inflamatórios podem contribuir para a fisiopatologia do TB. As alterações nesses marcadores periféricos no TB reforçam a ideia de uma doença sistêmica com um perfil diferente nos mecanismos inflamatórios quando associados com a obesidade [118].



Adaptado de Aguilar-Valles, A., et al., 2015, Neuropharmacology: O saldo das adipocinas pró e anti-inflamatórias secretada pelo tecido adiposo é deslocado para um estado pró-inflamatório durante a obesidade (o mesmo visto no TB em estado de mania ou depressão).

1.3 NEUROIMAGEM, INFLAMAÇÃO E OBESIDADE NO TB

A neuroimagem tem se tornado uma ferramenta cada vez mais importante nos estudos que visam elucidar os complexos mecanismos que envolvem as bases neurobiológicas do apetite, do peso adequado e da obesidade.

Estudos de neuroimagem que comparam indivíduos magros e obesos vêm se tornando cada vez mais frequentes e têm mostrado irregularidades em uma série de regiões cerebrais implicadas na recompensa (estriado, orbitofrontal córtex, insula), na emoção e memória (amígdala, hipocampo), no controle homeostático e na regulação da ingestão (hipotálamo), no processamento sensorial e motor (ínsula, giro pré-central), e no controle cognitivo e de atenção (córtex pré-frontal, cíngulado) nos indivíduos obesos [119].

Em um estudo, conduzido por Bond et al., com indivíduos com TB e que apresentavam IMC elevado, observou-se uma associação com a redução no volume da GM e da WM nas áreas frontal, temporal e límbica subcortical [104].

No TB, estudos que abordem alterações neuroanatômicas e o declínio cognitivo são muitos importantes, visto que estão associados à sua neuroprogressão [28]. O hipocampo, fortemente associado à neuroprogressão, tem sido reconhecido como uma estrutura particularmente vulnerável aos efeitos neurotóxicos da obesidade e parece que a obesidade e as perturbações de humor têm uma possível ação sinérgica prejudicial sobre ele [49].

Indivíduos com diagnóstico de TB e obesos, muitas vezes, têm hipocampos menores e experimentam um maior grau de declínio cognitivo do que os indivíduos sem essas comorbidades [4]. Além disso, há um conjunto robusto de evidências mostrando que indivíduos obesos com TB têm um

desempenho cognitivo pobre e um aumento nos mediadores inflamatórios, em comparação com aqueles com peso normal [120]; [26].

Há quatro principais hormônios metabólicos capazes de atravessar a BHE e afetar a remodelação estrutural no hipocampo: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-I), grelina, leptina e a insulina. Há receptores específicos para esses hormônios que são expressos no hipocampo bem como em outras regiões do cérebro [62].

O IGF-I é um mediador-chave da capacidade para aumentar a neurogênese no giro dentado do hipocampo [121]. O IGF-I é um membro da família do hormônio do crescimento (GH), que está envolvido na regulação das funções cognitiva e de humor [122].

Tem sido demonstrado que a grelina (conhecida como o hormônio da fome) aumenta a formação de sinapses nos neurônios piramidais do hipocampo e que melhora a memória dependente do hipocampo [123].

Outro hormônio metabólico é a leptina, que é secretada a partir de tecido adiposo, que originalmente descobriu-se regular o peso corporal. No hipotálamo, ela é reconhecida como um integrador importante para coordenar os sinais periféricos e centrais que regulam a ingestão alimentar, o peso e composição corporal.

A localização de receptores da leptina em estruturas límbicas, entre elas no hipocampo, sugere um papel potencial para a leptina em processos emocionais [124] e pode exercer efeitos antidepressivos, como evidenciam Lu et al., nesse estudo, em modelo animal, quando a leptina foi infundida diretamente no hipocampo, sendo seguida por um aumento da ativação neuronal em estruturas límbicas, particularmente no hipocampo. Os autores concluíram que o

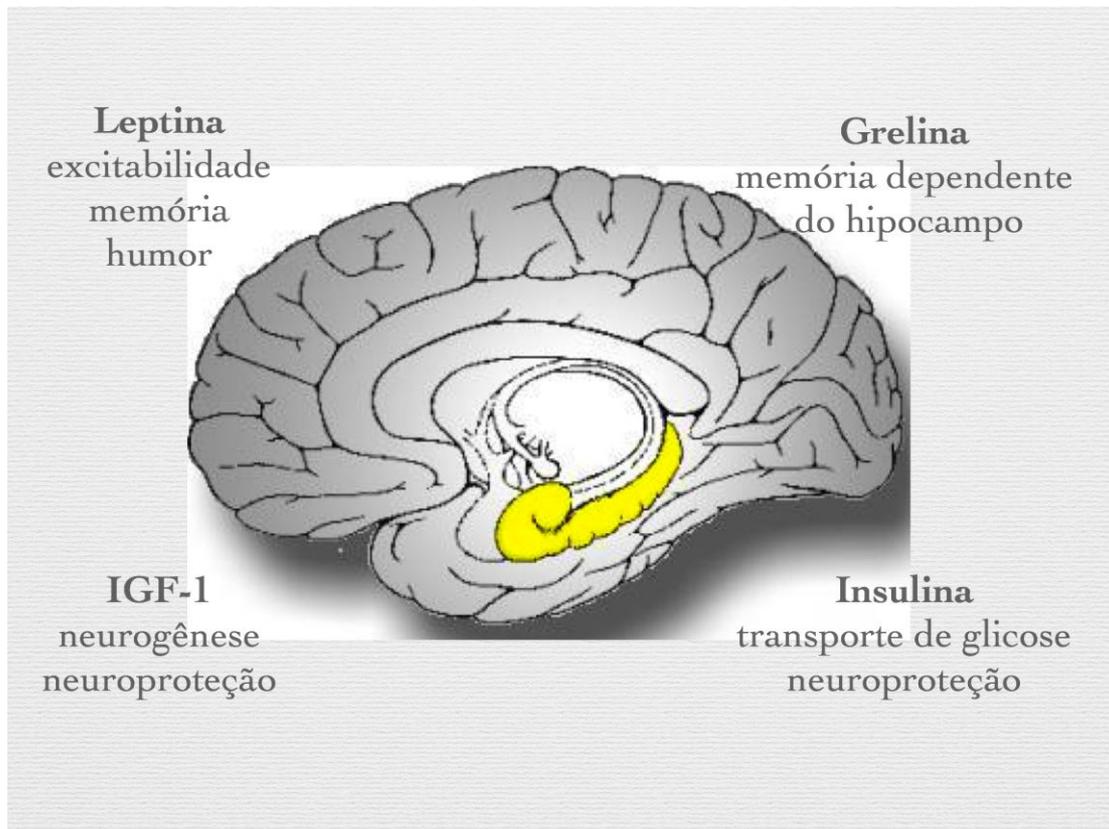
hipocampo é um site que faz a mediação da leptina e a atividade do tipo antidepressiva, e elevar os níveis da sinalização da leptina no cérebro pode representar uma nova abordagem para o tratamento do Transtorno Depressivo [125].

Os altos níveis de triglicerídeos, como os encontrados com a obesidade, podem criar uma forma de resistência à leptina, diminuindo seu transporte através da BHE, causando níveis muito elevados de leptina na periferia devido ao aumento da sua produção pelo adipócito [126].

Existem fatores metabólicos, ligados à insulina, envolvidos na regulação da glicose, que desempenham um papel chave na alteração de volume do hipocampo humano tanto no comprometimento cognitivo leve quanto no envelhecimento [127].

Sabemos que as atividades neurológicas da insulina e leptina também incluem a facilitação da plasticidade sináptica do hipocampo e o aprimoramento do desempenho cognitivo. Os pacientes com distúrbios metabólicos, tais como obesidade e diabetes, têm maior risco de desenvolvimento de déficits cognitivos, demência e doença de Alzheimer [128].

Em modelos de estudo animal, verificou-se que os ratos Zucker gordos têm pior memória dependente do hipocampo do que ratos Zucker magros [129], que uma dieta rica em gordura pode danificar a memória dependente do hipocampo [130], e uma combinação de um elevado teor de gordura na dieta por três semanas provoca a retração de dendritos no hipocampo na região CA3 [131].



Adaptado de McEWEN, 2007, Physiol Rev: Os quatro hormônios e suas influências no hipocampo [62].

Fatores de risco vasculares, tais como obesidade, diabetes mellitus e apneia obstrutiva do sono, estão associados com uma redução no tamanho do hipocampo e o desenvolvimento inicial de um comprometimento cognitivo [49].

Como vimos o TB tem um forte comprometimento inflamatório que pode ser sistêmico. Se adicionarmos a esse cenário a obesidade, verificaremos uma explosão de informações implicando a inflamação como uma via fundamental, fazendo com que a psiquiatria e os outros campos da medicina caminhem juntas para a busca de alvos exclusivos para os sítios inflamatórios envolvidos nessas doenças.

2. JUSTIFICATIVA

Ainda que a comorbidade entre TB e obesidade seja bastante elevada, há relativa escassez de estudos avaliando o impacto desta associação, principalmente em relação aos aspectos inflamatórios sistêmicos e o impacto em estruturas sensíveis à inflamação, como é o caso do hipocampo. Estudos como o desta tese têm o potencial de contribuir para compreensão de mecanismos que se sobrepõem nestas duas condições; principalmente servem para chamar a atenção sobre a obesidade no Transtorno de Humor, condição potencialmente tratável, mas altamente negligenciada.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar o impacto da obesidade em pacientes com TB comparado a controles sem o transtorno.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Verificar se há diferença entre o tamanho do hipocampo nos pacientes com diagnóstico de TB quando comparados com seus controles.

3.2.2 Verificar os níveis de adipocinas (leptina e adiponectina) nos pacientes com diagnóstico de TB quando comparados com seus controles.

3.2.3 Verificar a associação entre o tamanho do hipocampo e o índice de massa corporal em pacientes com diagnóstico de TB e em controles.

3.2.4 Verificar a associação entre tamanho do hipocampo e os níveis séricos de leptina e adiponectina em pacientes com diagnóstico de TB e em controles.

4. MÉTODOS

Os pacientes foram selecionados do universo de pacientes atendidos no Programa de Transtorno Bipolar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PROTAHBI-HCPA). Foram avaliados 243 casos, já em tratamento, com diagnóstico de TB em atendimento no PROTAHBI. Destes, somente foram incluídos aqueles que preenchessem os critérios de inclusão: serem maiores de dezoito anos; preencher os critérios para TB do DSM-IV-TR através da entrevista clínica estruturada (SCID) [132]; preencher os critérios de remissão dos sintomas que se verificava atingindo escores menores que sete nas escalas de humor (Young Mania Rating Scale, YMRS, e Hamilton Depression Scale HAM-D) [133]; [134], por pelo menos um mês antes da coleta dos dados. Foram excluídos aqueles que apresentavam comorbidade com retardo mental ou doenças médicas instáveis. O grupo controle consistiu de voluntários saudáveis que não possuíam histórico de patologia psiquiátrica bem como seus familiares de primeiro grau. Foram avaliados pela entrevista estruturada do DSM IV na versão de não pacientes.

A avaliação da funcionalidade foi feita através da aplicação da Escala Breve de Funcionamento (FAST) [135].

A coleta de dados sociodemográficos, clínicos e as informações sobre tratamento medicamentoso foram realizadas por equipe treinada através de entrevista semiestruturada. Posteriormente, os dados foram conferidos com o médico assistente, familiares e/ou prontuário médico.

Todas as tabulações de dados e análises estatísticas foram realizadas pelo software SPSS versão 19.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY: IBM Corp.).

Imagens de ressonância magnética ponderadas em T1 foram adquiridas com um scanner de 1,5 Tesla Philips Achieva (Amsterdam, Holanda). As segmentações volumétricas subcorticais foram realizadas com a imagem FreeSurfer suíte análise v.5.1.0, (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Todas as imagens foram processadas e verificadas pelo mesmo pesquisador. Através de uma regressão linear, o tamanho do hipocampo foi ajustado para o volume intracraniano.

As dosagens das adipocinas (leptina e adiponectina) foram medidas de acordo com os procedimentos fornecidos pelo fabricante, utilizando kits ELISA-sanduíche altamente sensíveis para leptina e adiponectina (D Systems Quantikine, R &, Minneapolis, Minn., EUA). Todas as amostras foram analisadas em *duplicata*.

O termo de consentimento informado foi obtido de todos os indivíduos que participaram da pesquisa de acordo com a Declaração de Helsinki e o protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (nº 11-0144).

5. RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1

Hippocampus size is not correlated with body mass index in bipolar disorder

Miréia Viana-Sulzbach^a, Mariana Pedrini^b, Joana Bücken^a, Elisa Brietzke^{b,c},
Clarissa S Gama^{a,*}

^a Laboratory of Molecular Psychiatry, INCT for Translational Medicine - CNPq, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Post Graduate Program in Medicine, Department of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre CEP 90035- 903, Brazil

^b Interdisciplinary Laboratory of Clinical Neurosciences (LINC), Department of Psychiatry, Universidade Federal de São Paulo, Rua Pedro de Toledo, 669, Edifício de Pesquisas II, Third Floor, São Paulo, SP CEP 04039-032, Brazil

^c Schizophrenia Program (PROESQ), Department of Psychiatry, Universidade Federal de São Paulo, Rua Machado Bittencourt, 222, São Paulo, SP CEP 04044-000, Brazil

*Corresponding author

e-mail: cgama@hcpa.edu.br

Phone.: +55 5133598845

Hippocampus has been a focus of attention in neuroimaging studies in bipolar disorder (BD). The hippocampus has been recognized as a structure particularly vulnerable to the neurotoxic effects of obesity and seems that obesity and mood disorders have a possible synergistic deleterious action on it [1]. Comorbid obesity is highly prevalent in people with BD [2,3]. In addition, there is a robust body of evidence showing that obese individuals with BD have a poor cognitive performance and increases in inflammatory mediators, compared with those with normal weight [4].

Thus, the objective of this study was to verify the association between body mass index (BMI) and hippocampal volume in individuals with BD and to compare hippocampal volumes between patients and healthy controls.

Fifty-six subjects were enrolled to this study protocol, twenty-six patients with BD in euthymia and thirty controls. Inclusion criteria for patients were (a) age >18 years, (b) fulfill DSM-IV criteria for bipolar I, and (c) meeting criteria of remission defined as a score <7 on the 17-item Hamilton depression scale and on the Young mania rating scale for at least one month previous to the assessment. Patients with severe clinical illnesses were excluded. The control group consisted of healthy volunteers who had no current or previous history as well as no first-degree family history of a major psychiatric disorder, including dementia assessed by the non-patient version of the Structured Clinical Interview for DSM-IV. Written informed consent was obtained from all subjects in accordance with the Declaration of Helsinki, the study protocol was approved by the local ethics committee. Magnetic resonance imaging data were obtained in a Philips Achieva 1.5 Tesla scanner (Amsterdam, the Netherlands). T1 high

resolution sagittal 3D MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) were acquired with NEX=1, image matrix=256 x 232, flip angle=8 degrees, echo time=4 ms, repetition time=8.63 ms and voxel size 1 x 1 x 1 mm³ yielding 160 slices. The subcortical volumetric segmentations were performed with the Freesurfer image analysis suite v.5.1.0, (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Intracranial volume was regressed out from hippocampus volume. Descriptive analyses are presented as mean (standard deviation) or median (interquartile range). Appropriated tests for parametric or nonparametric distribution are indicated in Table 1. Correlations were obtained by Spearman-rank correlation coefficient.

Clinical and demographic characteristics of the sample are summarized in Table 1. There was no difference in total hippocampus size between patients and controls (p=0.123). There was no correlation between total hippocampus size and BMI in the whole sample (p=0.153, rho=-0.194), or in BD (p=0.084, rho=-0.345) and controls (p=0.823, rho=-0.043) groups separated. A significant BMI and BD diagnosis interactions for the white and gray matter reductions has been described [3,5]; besides, obesity in BD has been associated to worse disease progression, suggesting that nutritional interventions are highly desirable for better outcomes. Nevertheless obesity is a potentially modifiable condition very prevalent in BD and, hippocampus is a brain structure very susceptible to obesity neurotoxic effects, this study did not find association between hippocampus size and BMI.

Keywords: Bipolar Disorder; Obesity; BMI; Hippocampus; Magnetic resonance imaging

References

- [1] Fotuhi M, Do D, Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:189-202.
- [2] Bond DJ, Ha TH, Lang DJ, Su W, Torres IJ, Honer WG, et al. Body mass index-related regional gray and white matter volume reductions in first-episode mania patients. *Biol Psychiatry*. 2014;76:138-145.
- [3] Bond DJ, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Weight gain, obesity, and metabolic indices following a first manic episode: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *J Affect. Disord*. 2010;124:108-117.
- [4] Yim CY, Soczynska JK, Kennedy CH, Woldeyohannes HO, Brietzke E, McIntyre RS. The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2010;27:223-228.
- [5] Bond DJ, Lang DJ, Noronha MM, Kunz M, Torres IJ, Su W, et al. The association of elevated body mass index with reduced brain volumes in first-episode mania. *Biol Psychiatry*. 2011;70: 381-387.

Table 1
 Characteristics of healthy controls and patients with bipolar disorder (BD).

	BD n=26	Controls n=30	p-value
Age in years ^a	45.77 (14.14)	44.00 (11.07)	0.602 ^c
Gender (male/female)	8/18	15/15	0.145 ^d
Illness duration ^b (years)	11 (17.75)	---	---
Number of mood episodes ^b	8 (12)	---	---
Suicide attempts ^b	2 (1)	---	---
YMRS ^b	0 (3)	---	---
HAM-D ^b	2 (5)	---	---
Total hippocampus ^b	21.36 (928.92)	372.18 (870.80)	0.123 ^e
BMI ^a	28.92 (6.28)	27.63 (4.62)	0.382 ^c

YMRS=Young mania rating scale; HAM-D=Hamilton depression scale; BMI=Body mass index

^a Presented as mean (standard deviation)

^b Presented as median (interquartile range)

^c T-test

^d Qui-square

^e Mann-Whitney

ACEITE DO PAPER 1

30-Sep-2015

Dear Dr. Gama:

We have completed our review of your manuscript "Hippocampus size is not correlated with body mass index" and are pleased to accept it for publication in Revista Brasileira de Psiquiatria.

Thank you for your contribution. We look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Prof. Marco Romano-Silva
Editor, Revista Brasileira de Psiquiatria
romanosilva@gmail.com

5.2 ARTIGO 2

Right hippocampus size is negatively correlated with leptin serum levels in bipolar disorder.

Miréia Vianna-Sulzbach^{a,b}, Natalia P Rocha^c, Antonio Lucio Teixeira^c, Eduarda D Rosa^{a,b}, André AS Goldani^{a,b}, Marcia Kauer-Sant'Anna^{a,b,d}, Clarissa S Gama^{a,b,d*}

a) Laboratory of Molecular Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil,

b) CNPq, National Institute for Translational Medicine, Porto Alegre, Brazil,

c) Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Minas Gerais, Brazil

d) Programa de Pos- Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

* Correspondence to: Rua Ramiro Barcelos, 2350, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, CPE – Laboratório de Psiquiatria Molecular, Sala 12117, Porto Alegre, RS 90035-903, Brazil 90035-903. Tel.: +55 51 33598845.

E-mail address: cgama@hcpa.edu.br (Clarissa S Gama).

Abstract

Obesity is more frequent in bipolar disorder. Adipokines are associated with depression and obesity via the inflammatory process. Forty-eight DSM-IV patients with BD and thirty-four controls were enrolled to assess the relationship between serum leptin and adiponectin with hippocampal volumes. Among patients, there was a significant negative correlation between right hippocampal volume and serum leptin levels. This result sum for the hypothesis of a pro-inflammatory state associated with BD and the prevalent co-morbid obesity.

Keywords: Hippocampal volume, Bipolar Disorder, Adipokines

Introduction

Patients with Bipolar Disorder (BD) present an increased number of medical comorbidities, including inflammatory and metabolic diseases (Gama et al., 2013). Overweight and obesity are also more frequent in BD than in controls (Fagiolini et al., 2005). The hippocampus has been recognized as a structure particularly vulnerable to the neurotoxic effects of obesity and seems that obesity and mood disorders have a possible synergistic deleterious action on it (Soczynska et al., 2011). Adipokines (i.e. leptin) are biomarkers produced by adipocytes, with receptors in brain regions such as hippocampus. They are increased among obese individuals, who could be leptin-resistant. Adipokines are associated with depression and obesity via the inflammatory process (Lee et al., 2014). In this pilot study; we aim to assess the relationship between serum leptin and adiponectin with hippocampal volumes in BD and matched controls.

Methods

Eighty-two subjects were enrolled to this study protocol; forty-eight patients and thirty-four controls. Inclusion criteria for patients and controls have been described elsewhere (Goi et al., 2015). All patients received pharmacological treatment by their psychiatrist according to clinical protocols. Written informed consent was obtained from all subjects in accordance with the Declaration of Helsinki and the study protocol was approved by the local ethics committee.

The Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) Axis I and Axis II were administered to confirm diagnosis. Sociodemographic, clinical and pharmacological data were collected via a structured interview with the patient and examination of clinical records. The 17-item Hamilton-Depression (HAM-D) and the Young Mania Rating Scale (YMRS) were administered by trained raters to assess depressive and manic symptoms, respectively.

Each subject had 5 ml blood samples collected by venipuncture without anticoagulants, and serum was obtained by centrifugation at 300g for 5 min and kept frozen at 70C for up to 6 months, until the assay. Serum adipokines (leptin and adiponectin) were measured according to the procedures supplied by the manufacturer using highly sensitive sandwich-ELISA kits for leptin and adiponectin (Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, Minn., USA). All samples were assayed in duplicates.

T1-weighted magnetic resonance images were acquired with a Philips Achieva 1.5 Tesla scanner (Amsterdam, the Netherlands). The subcortical volumetric segmentations were performed with the Freesurfer image analysis suite v.5.1.0, (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). This process includes motion correction, removal of non-brain tissue, automated Talairach transformation, segmentation of the subcortical white matter and deep gray matter volumetric structures intensity normalization, tessellation of the gray matter white matter boundary, automated topology correction and surface deformation following intensity gradients to optimally place the gray/white and gray/cerebrospinal fluid borders at the location where the greatest shift in intensity defines the transition to the other tissue class. All images were processed and checked by the same researcher. Intracranial volume was

regressed out from hippocampus volume.

Demographic and clinical characteristics were analyzed using Chi-Square, Mann-Whitney or T-test. The correlation between hippocampus size and adipokines levels were obtained by Spearman-rank correlation coefficient.

Results

Mean age in years was 44.91 (14.83) for patients and 46.38 (11.24) for controls ($p=0.629$). Male/female distribution was 17/31 in the BD group and 18/16 in controls ($p=0.114$). Mean body mass index was similar in patients (29.94 ± 6.42) and in controls (28.60 ± 4.45 ; $p=0.306$). Mean years of education were 9.57 (3.61) for patients and 9.74 (3.26) for controls ($p=0.830$). There were no differences in left ($p=0.540$) and right ($p=0.451$) hippocampus size between patients and controls. Left hippocampus median was 80.91 (529.03) in patients and 208.25 (455.13) in controls. Right hippocampus median was 57.87 (543.16) in patients and 108.98 (446.95) in controls. There was no difference between patients and controls in adiponectin median ($p=0.080$), 43300.84 (9524.69) for patients and 39718.79 (10441.78) for controls. There was no difference between patients and controls in leptin median ($p=0.898$), 1363.68 (436.89) for patients and 1439.63 (745.97) for controls. No correlations were found between leptin and hippocampus volumes in controls. However, among patients, there was a significant negative correlation between right hippocampus volume and serum leptin levels, but not for left hippocampus volume. Adiponectin serum levels were not correlated to hippocampus volumes either in patients or in controls (Figure 1).

Discussion

This is the first study to show a negative correlation between leptin and hippocampal volume in BD, suggesting that leptin could regulate neuronal morphology and synaptic efficacy also in this population. Leptin regulates brain processes like energy homeostasis, and especially hippocampal synapses. Leptin is involved in the regulation of food intake, body weight and energy expenditure, with increased levels being consistently reported in obesity (Meier and Gressner, 2004). Adiponectin and leptin elevation could be associated with the imbalance of the inflammatory state observed in BD patients (Berk et al., 2011).

There is a robust body of evidence showing that obese individuals with BD have a poor cognitive performance and increases in inflammatory mediators, compared with those with normal weight (Yim et al., 2012). In addition, patients with both conditions often have smaller hippocampus and experience a greater degree of cognitive decline than individuals without these comorbidities (Mansur et al., 2015).

It has been suggested that inflammatory cytokines, particularly TNF- α may play a critical role in changes in neuroplasticity, cell resilience and neuronal survival in BD patients (Soczynska et al., 2011). Additionally, immune disturbances have been linked to BD and symptom severity, mood episodes, staging, effect of medications, metabolic disturbances, neurotrophin alterations, and increased frequency of comorbid autoimmune and allergic disorders (Gama et al., 2013).

Leptin is considered a pro-inflammatory cytokine, being associated with TNF- α (Ouchi et al., 2011). Otherwise, increased adiponectin levels have been appointed as one of the mechanisms responsible to decrease pro-inflammatory cytokines, notably TNF- α (Soczynska et al., 2011; Ouchi et al., 2011).

Even very prevalent in BD, obesity is a modifiable, but neglected risk factor for neuroprogression, suggesting that nutritional interventions are highly desirable for better outcomes. The purely morphological analysis and the small sample size were important limitations of this study; nonetheless, these results sum for the hypothesis of a pro-inflammatory state associated with BD and increased by the prevalent co-morbid obesity.

Acknowledgments

This work was supported by CNPq (CNPq Universal 443526/2014-1 and 470326/2011-5; CNPq Produtividade em Pesquisa 304443/2014-0) Fapemig (Pro- nem APQ-04625-10) and FAPERGS/CNPq (PRONEM 11/2057-2), Brazil.

References

Berk, M., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M., Gama, C. S., Dodd, S., Dean, B., Magalhaes, P. V., Amminger, P., Malhi, G. S., 2011. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev.* 35(3), 804-817.

Fagiolini, A., Scott, J.A., Turkin, S., Kupfer, D.J., 2005. Metabolic syndrome in bipolar disorder- findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord.* 7(5), 424-430.

Gama, C.S., Kunz, M., Magalhães, P.V., Kapczinski, F., 2013. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Rev Bras Psiquiatr.* 35,70-74.

Lee, H.J.K., Kim, E. Y., Lee, N. Y., Yu, H. Y., Kim, Y. S., Ahn, Y. M., 2014. Leptin is associated with mood status and metabolic homeostasis in patients with bipolar disorder. *Neuropsychobiology.* 70(4), 203-209.

Mansur, R.B., Brietzke, E., McIntyre, R.S., 2015. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 52,89-104.

Meier, U., Gressner, A.M., 2004. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* 50(9), 1511-1525.

Goi, P.D., Vianna-Sulzbach, M., Silveira, L., Grande, I., Chendo, I., Sodré, L.A., Ceresér, K.M., Rosa, A.R., Kunz, M., Kauer-Sant'Anna, M., Massuda, R., Kapczinski, F., Gama, C.S, 2015. Treatment delay is associated with more episodes and more severe illness staging progression in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 227(2-3), 372-373.

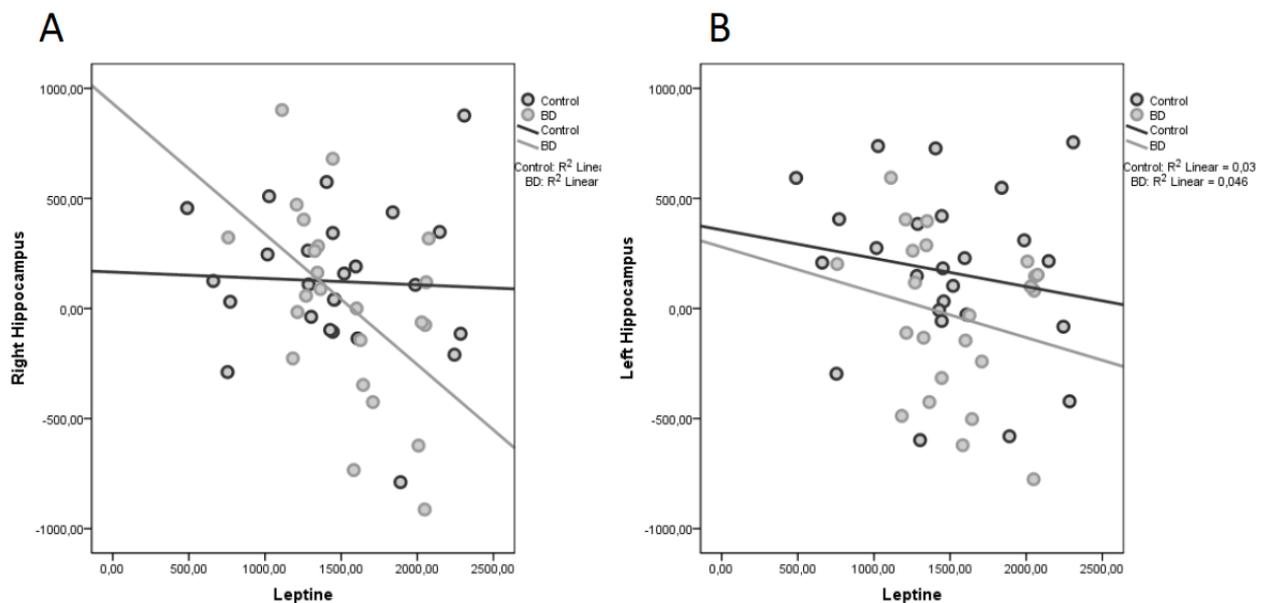
Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J., Walsh, K., 2011. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 11(2), 85-97.

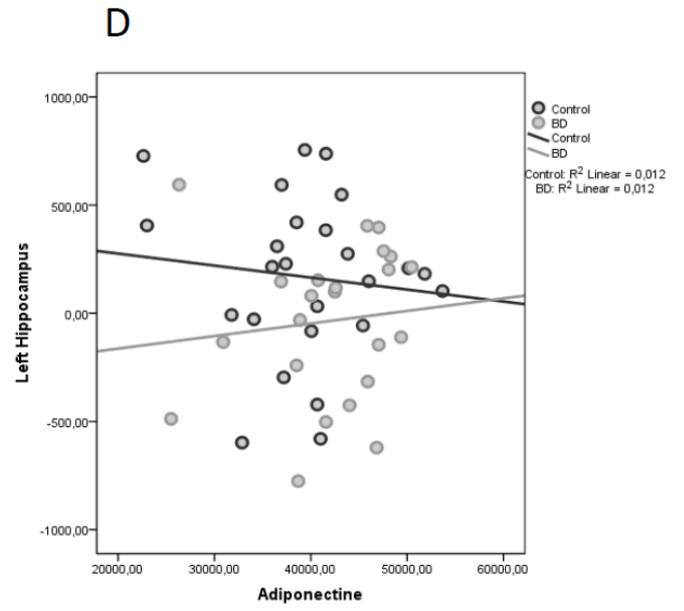
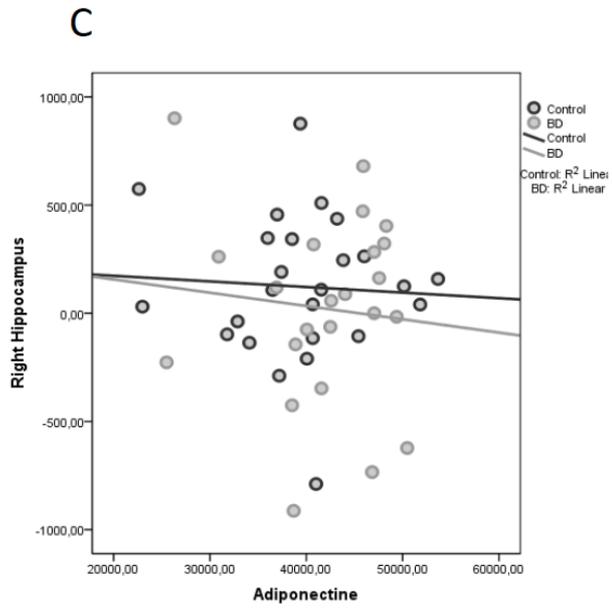
Soczynska, J.K., Kennedy, S.H., Woldeyohannes, H.O., Liauw, S.S., Alsuwaidan, M., Yim, C.Y., McIntyre, R.S., 2011 Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. *Neuromolecular Med.* 13(2), 93-116.

Yim, C.Y., Soczynska, J.K., Kennedy, S.H., Woldeyohannes, H.O., Brietzke, E., McIntyre, R.S., 2012. The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 27,223-228.

Legend to the Figure 1

A) Scatter-plot of a negative correlation between right hippocampus size and leptin serum levels in patients with bipolar disorder ($p = 0.021$, $r = -0.472$) and no correlation in controls ($p = 0.563$, $r = -0.122$). **B)** Scatter-plot of no correlation between left hippocampus size and leptin serum levels in patients with bipolar disorder ($p = 0.190$, $r = -0.284$) and in controls ($p = 0.408$, $r = -0.173$). **C)** Scatter-plot of no correlation between right hippocampus size and adiponectin serum levels in patients with bipolar disorder ($p = 0.406$, $r = 0.170$) and in controls ($p = 0.653$, $r = 0.074$). **D)** Scatter-plot of no correlation between left hippocampus size and adiponectin serum levels in patients with bipolar disorder ($p = 0.173$, $r = 0.276$) and in controls ($p = 0.759$, $r = 0.051$).





ACEITE DO ARTIGO

28/09/2015

Elsevier.com - Authors - Track your accepted article

ELSEVIER

- [Home](#)
- [Products](#)
- [Alerts](#)
- [User Resources](#)
- [About Us](#)
- [Support & Contact](#)
- [Elsevier Websites](#)

[Advanced Product Search](#)

[Author's Home](#) > Track your accepted article

TRACK YOUR ACCEPTED ARTICLE

Welcome! [Login](#) to get personalized options. New user? [Register](#) | [Why register?](#)

[Help](#)

Your article's details and status are shown in the following table:

Article status

Article title:	Right hippocampus size is negatively correlated with leptin serum levels in bipolar disorder.
Reference:	PSY9226
Journal title:	Psychiatry Research
Corresponding author:	Dr Clarissa S. Gama
First author:	Dr Mireia Vianna-Sulzbach
Received at Editorial Office:	24 Jun 2015
Article revised:	1 Sep 2015
Article accepted for publication:	25 Sep 2015
Received at Elsevier:	26 Sep 2015
Journal publishing agreement sent to author:	26 Sep 2015
Offprint order form sent to author:	26 Sep 2015
PDF offprint:	Yes
Accepted manuscript available online:	 view accepted manuscript online
Cited by In Scopus:	0
DOI Information:	10.1016/j.psychres.2015.09.040
Status comment:	A PDF file of your accepted manuscript* is now available online**.

* This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

** Access to the full text of this article will depend on your personal or institutional entitlements.

[Track another article](#)



[Home](#) | [Elsevier Sites](#) | [Privacy Policy](#) | [Terms and Conditions](#) | [Feedback](#) | [Site Map](#) | [A Reed Elsevier Company](#)

Cookies are set by this site. To decline them or learn more, visit our [Cookies](#) page.

Copyright © 2015 Elsevier Ltd All rights reserved.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Todos os participantes foram capazes de entender os instrumentos de pesquisa e também de entender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, previamente à entrada no estudo. Também tinham a possibilidade de retirar o consentimento a qualquer momento. A identidade dos participantes foi mantida em sigilo durante todas as etapas do estudo, e houve a garantia de que as informações coletadas seriam utilizadas exclusivamente com finalidades científicas. Os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não maleficência, veracidade e confidencialidade foram seguidos. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. (nº 11-0144).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

A partir dos dados apresentados, nossos resultados sugerem que a obesidade, apesar de prevalente no TB, de ser uma condição inflamatória crônica e de exercer efeitos neurotóxicos sobre o hipocampo, que é uma estrutura cerebral muito suscetível, na nossa amostra, não se encontrou associação entre o tamanho do hipocampo e o IMC.

Mas estudar essa possível associação é de muita relevância, pois considerando que o TB pode apresentar alterações no volume de algumas estruturas cerebrais, e que o hipocampo é uma área de muito interesse, pois é altamente sensível e maleável devido ser uma das regiões cerebrais mais metabolicamente ativas. Ademais, essa estrutura está implicada na integração das outras regiões cerebrais com as emoções e a cognição. Isso se mostra muito importante, visto que, uma das características do TB é uma pior performance cognitiva com o decorrer da doença.

Além disso, a obesidade é um estado de inflamação crônica. O tecido adiposo secreta diretamente dos adipócitos as adipocinas como a leptina (cuja função é pró-inflamatória) e a adiponectina (anti-inflamatória). Os indivíduos com sobrepeso ou obesos possuem níveis mais altos de leptina do que aqueles com peso normal ou magros, tornando-os mais susceptíveis ao desenvolvimento de doenças cardiometabólicas, degenerativa, autoimunes e ao câncer. No TB a obesidade é uma das comorbidades mais prevalentes.

Portanto indivíduos com TB, obesos ou com sobrepeso pendem para um estado neuroinflamatório importante, cuja ação no hipocampo poderá prejudicar

sua estrutura e função, tornando esses indivíduos mais vulneráveis aos efeitos deletérios da neuroprogressão.

Esses dados nos remete ao nosso segundo resultado nesse estudo. Ao avaliarmos os níveis de leptina verificamos que nos pacientes com TB houve uma correlação negativa entre ela e o volume do hipocampo direito, sugerindo que a leptina poderia regular a morfologia neuronal e a eficácia sináptica também nesta população.

A leptina regula processos cerebrais como a homeostase energética, e especialmente as sinapses do hipocampo. A leptina está envolvido na regulação da ingestão alimentar, do peso corporal e do gasto energético, com o aumento dos seus níveis sendo consistentemente relatados na obesidade [136]. A elevação da adiponectina e da leptina poderia estar associada com o desequilíbrio do estado inflamatória observada em pacientes com TB.

Esses dados sugerem uma lógica neurobiológica para a associação entre a obesidade e os resultados clínicos pobres. Além disso, ressalta a importância de compreender que a obesidade afeta não só a saúde física dos pacientes com TB, mas também tem um potencial para alterar a base neurobiológica da doença [104].

Estudos que visem à elucidação das funções e mecanismos de ação das adipocinas irão conduzir a um melhor entendimento da patogênese das doenças ligadas à obesidade. Assim, estratégias terapêuticas que atuem no desequilíbrio pró e anti-inflamatório das adipocinas, como a leptina, poderiam ser um meio atraente e útil para a prevenção e/ou tratamento das patologias correlacionadas com a obesidade, como é o caso do TB.

Outro fator importante é o declínio cognitivo ao longo do curso de TB que parece estar associado à vulnerabilidade do hipocampo e aos efeitos tóxicos da inflamação, [49]. A estimulação cognitiva (como ler, escrever e fazer palavras cruzadas), exercícios físicos (como caminhadas) e o tratamento dos fatores de risco vascular (como diabetes, doença cardiovascular, hipertensão e obesidade) e de doenças psiquiátricas (TB e Transtorno Depressivo) parecem resultar no aumento mensurável no volume do hipocampo, além de melhorias na memória [49].

Mesmo muito prevalente no TB, a obesidade é um fator de risco modificável, mas altamente negligenciado, portanto intervenções nutricionais são altamente desejáveis [134].

As estratégias de gestão para os pacientes obesos com TB incluem o uso de medicamentos com melhor perfil metabólico, intervenções no estilo de vida e farmacoterapia adjuvante para perda de peso.

O nosso trabalho deve ser interpretado à luz de suas limitações. Primeiro, o pequeno tamanho da amostra. Em segundo lugar não haver comparação entre pacientes e controles com IMC diferentes (um grupo com IMC acima de 30 e outro abaixo), Em terceiro lugar, esse estudo não incluiu parâmetros clínicos de cognição, sendo feita uma análise puramente morfológica. Em quarto lugar, apesar do fato de encontrarmos correlações estatisticamente significativas entre o volume do hipocampo direito e os níveis de leptina nos paciente com TB, esses valores de correlação podem explicar apenas uma parte da variância desta associação. Por fim, devemos considerar o fato de todos os pacientes estarem eutímicos e em uso de medicações, como o lítio, que sabidamente exerce um papel neuroprotetor.

Entretanto, esse é o primeiro relatório detalhando a relação entre o tamanho do hipocampo, IMC e níveis séricos das adipocinas no TB.

Nossos resultados têm implicações para dar um passo a mais na compreensão da neuroprogressão e da hipótese neuroinflamatória dos transtornos de humor e criar um argumento convincente para examinar melhor o impacto neurobiológico da obesidade no TB.

8. REFERÊNCIAS

1. Cordás, T.A., *Depressão: da bile negra aos neurotransmissores: uma introdução história*. Lemos Editorial, 2002.
2. Pearce, J.M., *The neurology of aretaeus: radix pedis neurologia*. Eur Neurol, 2013. **70**(1-2): p. 106-12.
3. Goldstein, B.I.L., S. M. Zivkovic, N. Schaffer, A. Chien, L. C. Blanco, C., *The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States*. Bipolar Disord, 2011. **13**(4): p. 387-95.
4. Mansur, R.B.B., E. McIntyre, R. S., *Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders*. Neurosci Biobehav Rev, 2015. **52**: p. 89-104.
5. Leboyer, M.S., I. Scott, J. Frye, M. Henry, C. Tamouza, R. Kupfer, D. J., *Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease?* J Affect Disord, 2012. **141**(1): p. 1-10.
6. Shah, A.S., N. El-Mallakh, R. S., *Weight gain occurs after onset of bipolar illness in overweight bipolar patients*. Ann Clin Psychiatry, 2006. **18**(4): p. 239-41.
7. Torrent, C.A., B. Sanchez-Moreno, J. Colom, F. Reinares, M. and M.R. Comes, A. R. Scott, J. Vieta, E., *Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor*. Acta Psychiatr Scand, 2008. **118**(1): p. 4-18.
8. Angst J, M.A., *Bipolarity from ancient to modern times conception, birth and rebirth*. J Affect Disord, 2001. **Dec;67(1-3)**: p. 3-19. Review.
9. Faedda, G.L.M., C. Reginaldi, D., *Depressive mixed states: A reappraisal of Koukopouloscriteria*. J Affect Disord, 2015. **176**: p. 18-23.
10. Kilbourne AM, C.J., Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, Conigliaro J, Haas GL., *Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2004. **Oct;6(5)**: p. 368-73.
11. Geddes, J.R. and D.J. Miklowitz, *Treatment of bipolar disorder*. The Lancet, 2013. **381**(9878): p. 1672-1682.
12. DSM-5., A.P.A., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. 5th ed*. American Psychiatric Publishing, 2013. **xliv**: p. 123-132
13. Merikangas KR, J.R., He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z, *Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **Mar;68(3)**: p. 241-51.
14. Stimmel, G.L., *The Economic Burden of Bipolar Disorder*. Psychiatr Serv, 2004. **Feb;55(2)**: p. 117-8.
15. Gazalle, F.K.A., A. C. Cereser, K. M. Hallal, P. C. Santin, A. and F. Kapczinski, *Clinical impact of late diagnose of bipolar disorder*. J Affect Disord, 2005. **86**(2-3): p. 313-6.
16. Judd LL, A.H., Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB, *The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2002. **Jun;59(6)**: p. 530-7.

17. Fagiolini, A.F., R. Maccari, M. Cuomo, A. Morana, B. Dell'Osso, M. C. Pellegrini, F. Rossi, A., *Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder*. J Affect Disord, 2013. **148**(2-3): p. 161-9.
18. Solomon DA, L.A., Coryell WH, Endicott J, Li C, Fiedorowicz JG, Boyken L, Keller MB., *Longitudinal course of bipolar I disorder- duration of mood episodes*. Arch Gen Psychiatry, 2010. **Apr;67(4)**: p. 339-47.
19. Krishnan, K.R., *Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder*. Psychosom Med, 2005. **67**(1): p. 1-8.
20. Sylvia, L.G.S., R. C. Kemp, D. E. Bernstein, E. E. Friedman, E. S. Brody, B. D. McElroy, S. L. Singh, V. Tohen, M. Bowden, C. L., T.A.D. Ketter, T. Thase, M. E. Reilly-Harrington, N. A., and A.A.R. Nierenberg, D. J. Kinrys, G. Kocsis, J. H. Bobo, W. V. Kamali, M. McInnis, M. G. Calabrese, J. R., *Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE)*. Bipolar Disord, 2014.
21. Osby U, B.L., Correia N, Ekblom A, Sparén P. , *Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden*. Arch Gen Psychiatry, 2001. **Sep;58(9)**: p. 844-50.
22. Goldstein BI, F.A., Houck P, Kupfer DJ. , *Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States*. Bipolar Disord, 2009. **Sep;11(6)**: p. 657-62.
23. Fagiolini A, K.D., Houck PR, Novick DM, Frank E., *Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder*. **Am J Psychiatry**, 2003. **Jan;160(1)**: p. 112-7.
24. Kemp, D.E.G., K. Chan, P. K. Ganocy, S. J. Findling, R. L. Calabrese, J. R., *Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome*. Bipolar Disord, 2010. **12**(4): p. 404-13.
25. McElroy, S.L.K., P. E., Jr., *Obesity in bipolar disorder: an overview*. Curr Psychiatry Rep, 2012. **14**(6): p. 650-8.
26. Yim, C.Y.S., J. K. Kennedy, S. H. Woldeyohannes, H. O. Brietzke, E. McIntyre, R. S., *The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder*. Eur Psychiatry, 2012. **27**(3): p. 223-8.
27. 2008, W.H.O.W., *The global burden disease*. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf?ua=1, 2004 update. **Part 3**(Disease incidence, prevalence and disability): p. acessado em 12 de abril 2015.
28. Berk M, C.P., Kapczinski F, Andreazza AC, Yücel M, Wood SJ, Pantelis C, Malhi GS, Dodd S, Bechdolf A, Amminger GP, Hickie IB, McGorry PD, *From neuroprogression to neuroprotection- implications for clinical care*. Med J Aust, 2010. **Aug 16;193(4 Suppl)**: p. 36-40.
29. Magalhaes, P.V.J., K. Pinheiro, R. T. Colpo, G. D. da Motta, L. L. Klamt, F. da Silva, R. A. Kapczinski, F., *Peripheral oxidative damage in early-stage mood disorders: a nested population-based case-control study*. Int J Neuropsychopharmacol, 2012. **15**(8): p. 1043-50.
30. Kapczinski, F.D., V. V. Kauer-Sant'Anna, M. Brietzke, E. Vazquez, G. H. Vieta, E. Berk, M., *The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009. **33**(8): p. 1366-71.

31. Berk, M.K., F. Andreazza, A. C. Dean, O. M. Giorlando, F., M.Y. Maes, M. Gama, C. S. Dodd, S. Dean, B. Magalhaes, P. V., and P.M. Amminger, P. Malhi, G. S., *Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011. **35**(3): p. 804-17.
32. Kapczinski, F.V., E. Andreazza, A. C. Frey, B. N. Gomes, F. A. and J.K.-S.a. Tramontina, M. Grassi-Oliveira, R. Post, R. M., *Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008. **32**(4): p. 675-92.
33. Vieta, E.P., D. Rosa, A. R. Sole, B. Grande, I. Frey, B. N., A.S.-M. Martinez-Aran, J. Balanza-Martinez, V., and R.K. Tabares-Seisdedos, F., *The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder*. *Eur Psychiatry*, 2013. **28**(1): p. 21-9.
34. Berk, M., *Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder*. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2008. **12**(04): p. 441.
35. Lyoo IK, S.Y., Dager SR, Friedman SD, Lee JY, Kim SJ, Kim N, Dunner DL, Renshaw PF., *Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder*. *Bipolar Disord*, 2006. **Feb**;8(1): p. 65-74.
36. Bora, E.F., A. Yucel, M. Pantelis, C., *Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder*. *Biol Psychiatry*, 2010. **67**(11): p. 1097-105.
37. Ellison-Wright, I.B., E., *Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis*. *Schizophr Res*, 2010. **117**(1): p. 1-12.
38. Lisy, M.E.J., K. B. DelBello, M. P. Mills, N. P. Weber, W. A. and D.S. Fleck, S. M. Adler, C. M., *Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder*. *Bipolar Disord*, 2011. **13**(4): p. 396-405.
39. Konarski JZ, M.R., Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA, *Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders bipolar disorder*. *Bipolar Disord*, 2008. **Feb**;10(1): p. 1-37.
40. Hallahan, B.N., J. Soares, J. C. Brambilla, P. Strakowski, S. M. Fleck, D. E. Kieseppa, T. Altshuler, L. L. Fornito, A. Malhi, G. S. McIntosh, A. M. Yurgelun-Todd, D. A. Labar, K. S. Sharma, V. MacQueen, G. M. Murray, R. M. McDonald, C., *Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data*. *Biol Psychiatry*, 2011. **69**(4): p. 326-35.
41. Strakowski SM, D.M., Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, Shear P, Adler CM., *Ventricular and periventricular structural volumes in first-versus multiple-episode bipolar disorder*. *Am J Psychiatry*, 2002. **Nov**;159(11): p. 1841-7.
42. Berk, M.M., G. S. Hallam, K. Gama, C. S. Dodd, S. Andreazza, A. C. Frey, B. N. Kapczinski, F., *Early intervention in bipolar disorders: clinical, biochemical and neuroimaging imperatives*. *J Affect Disord*, 2009. **114**(1-3): p. 1-13.
43. Czepielewski, L.S.M., R. Goi, P. Sulzbach-Vianna, M. Reckziegel, R. Costanzi, M. Kapczinski, F. Rosa, A. R. Gama, C. S., *Verbal episodic memory along the course of schizophrenia and bipolar disorder: A new perspective*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015. **25**(2): p. 169-75.

44. Femenia, T.G.-G., M. Lindskog, M. Magara, S., *Dysfunctional hippocampal activity affects emotion and cognition in mood disorders*. Brain Res, 2012. **1476**: p. 58-70.
45. Machado, Â., *Neuroanatomia Funcional*. Atheneu, 2000. **segunda edição**: p. 274.
46. Small, S.A.S., S. A. Buxton, R. B. Witter, M. P. Barnes, C. A., *A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease*. Nat Rev Neurosci, 2011. **12**(10): p. 585-601.
47. Bearden, C.E.S., J. C. Klunder, A. D. Nicoletti, M. Dierschke, N. Hayashi, K. M. Narr, K. L. Brambilla, P. Sassi, R. B. Axelson, D. Ryan, N. Birmaher, B. Thompson, P. M., *Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in adolescents with bipolar disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2008. **47**(5): p. 515-25.
48. Varma, V.R.C., Y. Harris, G. C. Tan, E. J. Carlson, M. C., *Low-intensity daily walking activity is associated with hippocampal volume in older adults*. Hippocampus, 2014.
49. Fotuhi, M.D., D. Jack, C., *Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing*. Nat Rev Neurol, 2012. **8**(4): p. 189-202.
50. McMillan, C.T.A., B. B. Cook, P. Ungar, L. Trojanowski, J. Q. and M. Grossman, *The power of neuroimaging biomarkers for screening frontotemporal dementia*. Hum Brain Mapp, 2014. **35**(9): p. 4827-40.
51. Konradi, C.Z., E. I. Yang, C. K. Lohmann, K. M. Gresch, P. Pantazopoulos, H. Berretta, S. Heckers, S., *Hippocampal interneurons in bipolar disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **68**(4): p. 340-50.
52. Atmaca, M.Y., H., *Altered neurochemical ingredient of hippocampus in patients with bipolar depression*. Depress Res Treat, 2012. **2012**: p. 485249.
53. Fusar-Poli, P.H., O. Bechdolf, A. Borgwardt, S., *Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies*. J Psychiatry Neurosci, 2012. **37**(3): p. 170-84.
54. Canales-Rodriguez, E.J.P.-C., E. Radua, J. Sarro, S., S.D.M.B. Alonso-Lana, C. Goikolea, J. M. Maristany, T., and R.V. Garcia-Alvarez, E. McKenna, P. Salvador, R., *Structural abnormalities in bipolar euthymia: a multicontrast molecular diffusion imaging study*. Biol Psychiatry, 2014. **76**(3): p. 239-48.
55. Lim, C.S.B., R. J. Vieta, E. Yucel, M. Bora, E. Sim, K., *Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence*. Neurosci Biobehav Rev, 2013. **37**(3): p. 418-35.
56. McDonald, C.Z., J. Rabe-Hesketh, S. Ellison-Wright, I. Sham, P. Kalidindi, S. Murray, R. M. Kennedy, N., *Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder*. Biol Psychiatry, 2004. **56**(6): p. 411-7.
57. Brambilla, P.G., D. C. Balestrieri, M. Soares, J. C., *Magnetic resonance findings in bipolar disorder*. Psychiatr Clin North Am, 2005. **28**(2): p. 443-67.
58. Yucel, K.M., M. C. Taylor, V. H. Macdonald, K. Alda, M. and L.T.M. Young, G. M., *Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study*. Psychopharmacology (Berl), 2007. **195**(3): p. 357-67.

59. Benes FM, K.E., Vincent SL, Todtenkopf MS, *A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives*. Biol Psychiatry, 1998. **Jul 15;44(2)**: p. 88-97.
60. Liu, L.S., S. C. Lee, S. Reutiman, T. J. Fatemi, S. H., *Hippocampal CA1 pyramidal cell size is reduced in bipolar disorder*. Cell Mol Neurobiol, 2007. **27(3)**: p. 351-8.
61. Frey BN, A.A., Nery FG, Martins MR, Quevedo J, Soares JC, Kapczinski F., *The role of hippocampus in the pathophysiology of bipolar disorder*. Behav Pharmacol, 2007. **Sep;18(5-6)**: p. 419-30. Review.
62. McEwen, *Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain*. Physiol Rev, 2007. **Jul;87(3)**: p. 873-904.
63. Conrad CD, G.L., Kuroda Y, McEwen BS, *Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine pretreatment*. Behav Neurosci, 1996. **Dec;110(6)**: p. 1321-34.
64. Draganski, B.G., C. Kempermann, G. Kuhn, H. G. Winkler, J. and C.M. Buchel, A., *Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning*. J Neurosci, 2006. **26(23)**: p. 6314-7.
65. Kapczinski F, F.B., Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R., *Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder*. Expert Rev Neurother, 2008. **Jul;8(7)**: p. 1101-13.
66. Barbosa, I.G.B., M. E. Machado-Vieira, R. Teixeira, A. L., *Cytokines in bipolar disorder: paving the way for neuroprogression*. Neural Plast, 2014. **2014**: p. 360481.
67. Gaillard RC, S.E., Chautard T, Pralong FP, *Cytokines, leptin, and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **917**: p. 647-57.
68. Hristova, M.G., *Metabolic syndrome--from the neurotrophic hypothesis to a theory*. Med Hypotheses, 2013. **81(4)**: p. 627-34.
69. Banks WA, K.A., *Relative contributions of peripheral and central sources to levels of IL-1 alpha in the cerebral cortex of mice- assessment with species-specific enzyme immunoassays*. J Neuroimmunol, 1997. **Oct;79(1)**: p. 22-8.
70. Brietzke, E.S., L. Fernandes, B. S. Kauer-Sant'anna, M. Mascarenhas, M. Escosteguy Vargas, A. Chies, J. A. Kapczinski, F., *Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder*. J Affect Disord, 2009. **116(3)**: p. 214-7.
71. Kupfer, D.J.A., J. Berk, M. Dickerson, F. Frangou, S. Frank, E., B.I.H. Goldstein, A. Laghrissi-Thode, F. Leboyer, M. Ostacher, M. J. Sibille, E. Strakowski, S. M. Suppes, T. Tohen, M., and R.H.Y. Yolken, L. T. Zarate, C. A., *Advances in bipolar disorder: selected sessions from the 2011 International Conference on Bipolar Disorder*. Ann N Y Acad Sci, 2011. **1242**: p. 1-25.
72. Kim, Y.K.J., H. G. Myint, A. M. Kim, H. Park, S. H., *Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder*. J Affect Disord, 2007. **104(1-3)**: p. 91-5.
73. Kapczinski, F.D.-P., F. Teixeira, A. L. Magalhaes, P. V. Kauer-Sant'Anna, M. Klamt, F. Pasquali, M. A. Quevedo, J. Gama, C. S. Post, R., *A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes*. Mol Psychiatry, 2010. **15(8)**: p. 784-6.
74. Hope, S.D., I. Agartz, I. Steen, N. E. Ueland, T. Melle, I. and P.A. Aukrust, O. A., *Affective symptoms are associated with markers of inflammation and*

- immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia.* J Psychiatr Res, 2011. **45**(12): p. 1608-16.
75. Munkholm, K.B., J. V. Kessing, L. V. Vinberg, M., *Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis.* J Psychiatr Res, 2013. **47**(9): p. 1119-33.
 76. Modabbernia, A.T., S. Brietzke, E. Ashrafi, M., *Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies.* Biol Psychiatry, 2013. **74**(1): p. 15-25.
 77. Munkholm, K.V., M. Vedel Kessing, L., *Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis.* J Affect Disord, 2013. **144**(1-2): p. 16-27.
 78. Stuart, M.J.B., B. T., *Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies.* Neurosci Biobehav Rev, 2014. **42**: p. 93-115.
 79. Kauer-Sant'Anna, M.K., F. Andreazza, A. C. Bond, D. J. Lam, R. W. Young, L. T. Yatham, L. N., *Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder.* Int J Neuropsychopharmacol, 2009. **12**(4): p. 447-58.
 80. Villeda, S.A.L., J. Mosher, K. I. Zou, B. Britschgi, M. Bieri, G. Stan, T. M. Fainberg, N. Ding, Z. Eggel, A. Lucin, K. M. Czirr, E., J.S.C.-D. Park, S. Aigner, L. Li, G. Peskind, E. R., and J.A.Q. Kaye, J. F. Galasko, D. R. Xie, X. S. Rando, T. A. Wyss-Coray, T., *The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function.* Nature, 2011. **477**(7362): p. 90-4.
 81. Panizzutti B, G., A.L. Schuh, P. Ferrari, G. Bristot, G.R. Fries, R. Massuda, J. Walz, N.P. Rocha, M. Berk, A.L. Teixeira, C.S. Gama, *Increased serum levels of eotaxin/CCL11 in late-stage patients with bipolar disorder: An accelerated aging biomarker?.* Journal of Affective Disorders: p. Author's Accepted Manuscript.
 82. Erion, J.R.W.-K., M. Dey, A. Hao, S. Davis, C. L. Pollock, N. K. Stranahan, A. M., *Obesity elicits interleukin 1-mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity.* J Neurosci, 2014. **34**(7): p. 2618-31.
 83. Cunha, A.B.A., A. C. Gomes, F. A. Frey, B. N. da Silveira, L. E. Goncalves, C. A. Kapczinski, F., *Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2008. **258**(5): p. 300-4.
 84. Tsai, S.Y.C., K. H. Wu, J. Y. Kuo, C. J. Lee, H. C. Huang, S. H., *Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder.* J Affect Disord, 2012. **136**(1-2): p. 110-6.
 85. Andreazza, A.C.K.-S.A., Marcia Frey, Benicio N. Bond, David J. Kapczinski, Flavio Young, L. Trevor Yatham, Lakshmi N., *Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis.* Journal of Affective Disorders, 2008. **111**(2-3): p. 135-144.
 86. Tsai, M.C.H., T. L., *Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) is a state biomarker of oxidative stress in bipolar patients in a manic phase.* J Affect Disord, 2015. **173**: p. 22-6.
 87. Brietzke, E.M., R. B. Soczynska, J. K. Kapczinski, F. Bressan, R. A. McIntyre, R. S., *Towards a multifactorial approach for prediction of bipolar disorder in at risk populations.* J Affect Disord, 2012. **140**(1): p. 82-91.

88. Cunha, A.B.F., B. N. Andreazza, A. C. Goi, J. D. Rosa, A. R. Goncalves, C. A. Santin, A. Kapczinski, F., *Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes.* *Neurosci Lett*, 2006. **398**(3): p. 215-9.
89. Fernandes, B.S.G., C. S. Cereser, K. M. Yatham, L. N. Fries, G. R. Colpo, G. de Lucena, D. Kunz, M. Gomes, F. A. Kapczinski, F., *Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis.* *J Psychiatr Res*, 2011. **45**(8): p. 995-1004.
90. Thompson Ray, M.W., C. S. Wyatt, E. Webster, M. J., *Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders.* *J Psychiatry Neurosci*, 2011. **36**(3): p. 195-203.
91. Mondelli, V.C., A. Belvederi Murri, M. Di Forti, M. Handley, R. Hepgul, N. Miorelli, A. Navari, S. Papadopoulos, A. S. and K.J.M. Aitchison, C. Murray, R. M. Dazzan, P. Pariante, C. M., *Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume.* *J Clin Psychiatry*, 2011. **72**(12): p. 1677-84.
92. Machado-Vieira, R.A., A. C. Viale, C. I. Zanatto, V. Cereser, V., Jr. da Silva Vargas, R. Kapczinski, F. Portela, L. V. and D.O.S. Souza, M. Gentil, V., *Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects.* *Neurosci Lett*, 2007. **421**(1): p. 33-6.
93. Glasper, E.R.L.-M., M. V. Leuner, B. Gould, E. Trejo, J. L., *Blockade of insulin-like growth factor-I has complex effects on structural plasticity in the hippocampus.* *Hippocampus*, 2010. **20**(6): p. 706-12.
94. Floratou, K.G., E. Antonacopoulou, A. Karakantza, M. and G.K. Adonakis, D. Matsouka, P., *Oxidative stress due to radiation in CD34(+) hematopoietic progenitor cells: protection by IGF-1.* *J Radiat Res*, 2012. **53**(5): p. 672-85.
95. Sesti G, S.A., Cardellini M, Marini MA, Maio R, Vatrano M, Succurro E, Lauro R, Federici M, Perticone F., *Plasma Concentration of IGF-I Is Independently Associated With Insulin Sensitivity in Subjects With Different Degrees of Glucose Tolerance.* *Diabetes Care*, 2005. **Jan;28**(1): p. 120-5.
96. WHO, *Obesity and overweight. Fact sheet # 311.* World Health Organization 2014. **Updated August 2014**(Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>).
97. Caballero, B., *The global epidemic of obesity: an overview.* *Epidemiol Rev*, 2007. **29**: p. 1-5.
98. Flegal KM, G.B., Williamson DF, Gail MH, *Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity.* *JAMA*, 2007. **Nov 7;298** (17): p. 2028-37.
99. Fagiolini A, F.E., Houck PR, Mallinger AG, Swartz HA, Buysse DJ, Ombao H, Kupfer DJ., *Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar disorders.* *J Clin Psychiatry*, 2002. **Jun;63**(6): p. 528-33.
100. Fagiolini A, F.E., Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ, *Metabolic syndrome in bipolar disorder- findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians.* *Bipolar Disorder*, 2005. **Oct;7**(5): p. 424-30.

101. Wang, P.W.S., G. S. Zarate, C. A. Marangell, L. B. Calabrese, J. R. Goldberg, J. F. Sagduyu, K. Miyahara, S. Ketter, T. A., *Overweight and obesity in bipolar disorders*. J Psychiatr Res, 2006. **40**(8): p. 762-4.
102. Fiedorowicz, J.G.P., N. M. Forman-Hoffman, V. L. and D.D.H. Miller, W. G., *Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder*. Ann Clin Psychiatry, 2008. **20**(3): p. 131-7.
103. Bond, D.J.K.-S.A., M. Lam, R. W. Yatham, L. N., *Weight gain, obesity, and metabolic indices following a first manic episode: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM)*. J Affect Disord, 2010. **124**(1-2): p. 108-17.
104. Bond, D.J.c., T. H.cLang, D. J. Su, W. Torres, I. J. Honer, W. G. Lam, R. W. Yatham, L. N., *Body mass index-related regional gray and white matter volume reductions in first-episode mania patients*. Biol Psychiatry, 2014. **76**(2): p. 138-45.
105. Elmslie JL, S.J., Mann JI, Williams SM, Romans SE, *Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients*. J Clin Psychiatry, 2000. **Mar**;61(3): p. 179-84.
106. Kanneganti, T.D.D., V. D., *Immunological complications of obesity*. Nat Immunol, 2012. **13**(8): p. 707-12.
107. Couzin-Frankel, J., *Inflammation bares a dark side*. Science, 2010. **Dec 17**;330(6011): p. 1621.
108. Ouchi, N.P., J. L. Lugus, J. J. Walsh, K., *Adipokines in inflammation and metabolic disease*. Nat Rev Immunol, 2011. **11**(2): p. 85-97.
109. Guerre-Millo, M., *Adipose tissue and adipokines: for better or worse*. Diabetes & Metabolism, 2004. **30**(1): p. 13-19.
110. Ohashi, K.S., R. Murohara, T. Ouchi, N., *Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases*. Trends Endocrinol Metab, 2014. **25**(7): p. 348-55.
111. Aguilar-Valles, A.I., W. Rummel, C. Luheshi, G. N., *Obesity, adipokines and neuroinflammation*. Neuropharmacology, 2015.
112. Halaas JL, G.K., Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM, 1995 *Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene*. Science, 1995. **Jul 28**;269(5223): p. 543-6.
113. Heymsfield SB, G.A., Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M., *Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults- a randomized, controlled, dose-escalation trial*. JAMA, 1999. **Oct 27**;282(16): p. 1568-75.
114. Sachot, C.P., S. Luheshi, G. N., *Circulating leptin mediates lipopolysaccharide-induced anorexia and fever in rats*. J Physiol, 2004. **561**(Pt 1): p. 263-72.
115. Iikuni, N.L., Q. L. Lu, L. Matarese, G. La Cava, A., *Leptin and Inflammation*. Curr Immunol Rev, 2008. **4**(2): p. 70-79.
116. Lee, H.J.K., S. H. Kim, E. Y. Lee, N. Y. Yu, H. Y. Kim, Y. S. Ahn, Y. M., *Leptin is associated with mood status and metabolic homeostasis in patients with bipolar disorder*. Neuropsychobiology, 2014. **70**(4): p. 203-9.
117. Elmslie, J.L.P., R. J. Joyce, P. R. Hunt, P. J. Shand, B. I. Scott, R. S., *Comparison of insulin resistance, metabolic syndrome and adiponectin in overweight*

- bipolar patients taking sodium valproate and controls. Aust N Z J Psychiatry*, 2009. **43**(1): p. 53-60.
118. Barbosa, I.G.R., N. P. de Miranda, A. S. Magalhaes, P. V. Huguet, R. B. de Souza, L. P. Kapczynski, F. Teixeira, A. L., *Increased levels of adipokines in bipolar disorder. J Psychiatr Res*, 2012. **46**(3): p. 389-93.
 119. Carnell, S.G., C. Benson, L. Ochner, C. N. Geliebter, A., *Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. Obes Rev*, 2012. **13**(1): p. 43-56.
 120. Brietzke, E.K., F. Grassi-Oliveira, R. Grande, I. Vieta, E. and R.S. McIntyre, *Insulin dysfunction and allostatic load in bipolar disorder. Expert Rev Neurother*, 2011. **11**(7): p. 1017-28.
 121. Aberg MA, A.N., Hedbäcker H, Oscarsson J, Eriksson PS., *Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. J Neurosci Biobehav Rev*, 2000. **Apr 15;20(8)**: p. 2896-903.
 122. Nyberg, F., *Growth hormone in the brain: characteristics of specific brain targets for the hormone and their functional significance. Front Neuroendocrinol*, 2000. **21**(4): p. 330-48.
 123. Diano, S.F., S. A. Benoit, S. C. McNay, E. C. da Silva, I. Horvath, B. Gaskin, F. S. Nonaka, N. Jaeger, L. B. Banks, W. A. Morley, J. E., S.S. Pinto, R. S. Xu, L. Yamada, K. A. Sleeman, M. W., and M.H.H. Tschop, T. L., *Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. Nat Neurosci*, 2006. **9**(3): p. 381-8.
 124. Harvey, J., *Leptin regulation of neuronal morphology and hippocampal synaptic function. Front Synaptic Neurosci*, 2013. **5**: p. 3.
 125. Lu, X.Y.K., C. S. Frazer, A. Zhang, W., *Leptin: a potential novel antidepressant. Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. **103**(5): p. 1593-8.
 126. Signore, A.P.Z., F. Weng, Z. Gao, Y. Chen, J., *Leptin neuroprotection in the CNS: mechanisms and therapeutic potentials. J Neurochem*, 2008. **106**(5): p. 1977-90.
 127. Convit A, W.O., Tarshish C, de Leon MJ, *Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. **100**(4): p. 2019-22.
 128. Fadel, J.R.J., C. G. Reagan, L. P., *Food for thought: the role of appetitive peptides in age-related cognitive decline. Ageing Res Rev*, 2013. **12**(3): p. 764-76.
 129. Winocur, G.G., C. E. Piroli, G. G. Grillo, C. A. Reznikov, L. R. Reagan, L. P. McEwen, B. S., *Memory impairment in obese Zucker rats: an investigation of cognitive function in an animal model of insulin resistance and obesity. Behav Neurosci*, 2005. **119**(5): p. 1389-95.
 130. Winocur G, G.C., *The effects of high fat diets and environmental influences on cognitive performance in rats. Behav Brain Res*, 1999. **Jun;101(2)**: p. 153-61.
 131. Baran SE, C.A., Kleen JK, Foltz CH, Wright RL, Diamond DM, Conrad CD., *Combination of high fat diet and chronic stress retracts hippocampal dendrites. Neuroreport*, 2005. **Jan 19;16(1)**: p. 39-43.
 132. First MB, S.R., Gibbon M, Williams JBW. , *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P)*. New York: Biometrics Research, 2002. **November 2002**.

133. Hamilton, *A rating scale for depression. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960. **Feb;23**: p. 56-62.
134. Young RC, B.J., Ziegler VE, Meyer DA., *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity.* Br J Psychiatry, 1978. **Nov;133**: p. 429-35.
135. Rosa AR, S.-M.J., Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E. , *Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder.* Clin Pract Epidemiol Ment Health, 2007. **Jun 7;3:5**.
136. Meier, U. and A.M. Gressner, *Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin.* Clin Chem, 2004. **50(9)**: p. 1511-25.

9. ANEXOS

ANEXO I: Critérios Diagnósticos para o TB

- *Critérios diagnósticos para o EM:*

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

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

1. Autoestima inflada ou grandiosidade.
2. Redução da necessidade de sono diminuída (p. ex., sentindo-se descansado com apenas 3 horas de sono).²
3. Mais loquaz do que o habitual ou pressão por continuar falando.
4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.²
5. Distratibilidade (p. ex., a atenção é desviada muito facilmente para estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.²
6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora (p. ex., atividades sem propósito não dirigida a objetivos).

7. Envolvimento excessivo em atividades com um elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).

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

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

- *Crítérios diagnósticos para o EH:*

A. Um período distinto de humor anormal ou persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade ou da energia, com duração mínima de quatro dias consecutivos e presente na maior parte do dia, quase todos os dias.

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

1. Autoestima inflada ou grandiosidade.

2. Redução da necessidade de sono diminuída (p. ex., sentindo-se descansado com apenas 3 horas de sono).☐

3. Mais loquaz do que o habitual ou pressão por continuar falando.

4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.☐

5. Distratibilidade (p. ex., a atenção é desviada muito facilmente para estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.☐

6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora.

7. Envolvimento excessivo em atividades com um elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).

C. O episódio está associado a uma mudança clara no funcionamento que não é característica do indivíduo quando assintomático.

D. A perturbação do humor e a mudança no funcionamento são observáveis por outras pessoas.

E. O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização. Existindo características psicóticas, por definição, o episódio é maníaco.

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

- *Critério para EDM:*

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

Nota: Não incluir sintomas nitidamente devidos a uma condição médica geral ou alucinações ou delírios incongruentes com o humor. ☒

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

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

3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex., mudança de mais de 5% do peso corporal em um mês), ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias. ☒(Nota: Em crianças, considerar o insucesso em obter os ganhos de peso esperados).

4. Insônia ou hipersonia quase diária.

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

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

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

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

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

B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou de uma condição médica.

ANEXO II: Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão

ESCALA DE HAMILTON PARA AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO

Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton, 1960)

ESCALA HAMILTON – DEPRESSÃO

Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado. Notar que as perguntas se referem ao período compreendido durante as últimas duas semanas.

1. Humor deprimido (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0- ausente

1- sentimentos relatados somente se perguntados

2- sentimentos relatados espontaneamente, com palavras

3- comunica os sentimentos não com palavras, mas com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro

4- o paciente comunica quase que exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não verbal

2. Sentimentos de culpa:

0- ausente

1- autorrecriinação, acha que decepcionou outras pessoas

2- ideias de culpa ou rumações de erros ou ações pecaminosas (más) no passado

3- paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa

4- ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

3. Suicídio:

0- ausente

1- acha que não vale a pena viver

2- deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si

3- ideias ou atitudes suicidas

4- tentativas de suicídio

4. Insônia inicial:

0- sem dificuldades para iniciar o sono

1- queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora

2- queixa de dificuldade para iniciar o sono todas as noites

5. Insônia intermediária:

0- sem dificuldade

1- queixa de agitação e perturbação durante a noite

2- acorda durante a noite – qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica)

6. Insônia tardia:

0- sem dificuldade

1- acorda durante a madrugada, mas volta a dormir

2- não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite

7. Trabalho e atividades:

0- sem dificuldades

1- pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionados a atividades, trabalho ou passatempos

2- perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou outras atividades)

3- diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente ocupa-se por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos) com exceção das tarefas rotineiras da enfermagem

4- parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermagem, ou se não consegue realizá-las sem ajuda

8. Retardo (lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora):

- 0 pensamentos e fala normais
- 1 lentificação discreta à entrevista
- 2 lentificação óbvia durante a entrevista
- 3 entrevista difícil
- 4 estupor completo

9. Agitação:

- 0 nenhuma
- 1 inquietação
- 2 mexe as mãos, cabelos etc.
- 3 movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista
- 4 retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10. Ansiedade psíquica:

- 0 sem dificuldade
- 1 tensão e irritabilidade subjetivas
- 2 preocupa-se com trivialidades
- 3 atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala
- 4 paciente expressa medo sem ser perguntado

11. Ansiedade - somática:

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações

CV: palpitação, cefaleias

Respiratórios: hiperventilação, suspiros

Ter de urinar frequentemente

Sudorese

0 ausente

1 duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados

2 leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes

3 moderado: mais do que dois sintomas e com maior frequência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal

4 grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente

12. Sintomas gastrointestinais – somáticos:

0 nenhum

1 perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência

2 dificuldade para comer se não insistirem

13. Sintomas somáticos gerais:

0 nenhum

1 peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, na cabeça ou nos músculos. Perda de energia e fadigabilidade

2 qualquer sintoma bem caracterizado e nítido

14. Sintomas Genitais – (como perda de libido, distúrbios menstruais):

0 ausentes

1 leves ou infreqüentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado

2 óbvio e graves: perda completa do interesse sexual

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 delírios hipocondríacos

16. Perda de Peso (desde o início da doença ou da última avaliação - marcar A ou B)

A. Quando avaliada pela história clínica

0 sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual

1 perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo

2 perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais

3 não avaliada

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

0 menos de 0,5kg de perda por semana

1 mais de 0,5kg de perda por semana

2 mais de 1kg de perda por semana

3 não avaliada

17. Crítica (Consequência da doença):

0 reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento

1 reconhece estar, mas atribui a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade de descanso etc.

2 nega estar doente

SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ITENS

Escore total HAM-D – 17 itens: _____

ANEXO III: Escala de Young para Mania

ESCALA DE MANIA DE YOUNG *Young Mania Rating Scale (Young, 1978)*

ESCALA DE MANIA DE YOUNG

Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado. Avalie a gravidade dos sintomas no período dos últimos sete dias. Se o paciente se sentiu melhor nos últimos três dias, considere os quatro dias anteriores e pontue considerando a média da intensidade e da frequência dos sintomas durante toda a semana.

01. Humor e afeto elevados

Este item compreende uma sensação difusa e prolongada, subjetivamente experimentada e relatada pelo indivíduo, caracterizada por sensação de bem-estar, alegria, otimismo, confiança e ânimo. Pode haver um afeto expansivo, ou seja, uma expressão dos sentimentos exagerada ou sem limites, associada à intensa relação com sentimentos de grandeza (euforia). O humor pode ou não ser congruente ao conteúdo do pensamento.

- (0) Ausência de elevação do humor ou afeto
- (1) Humor ou afeto discreto ou possivelmente aumentado, 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

Este item compreende a psicomotricidade - e expressão corporal - apresentada pelo paciente, incluindo a sua capacidade em controlá-la, variando desde um grau de normalidade, até um estado de agitação, com atividade motora sem finalidade, não influenciada por estímulos externos. O item compreende ainda o relato subjetivo do paciente, quanto à sensação de energia, ou seja, capacidade de produzir e agir.

- (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

Este item compreende ideias e/ou impulsos persistentes relacionados a questões sexuais, incluindo a capacidade do paciente em controlá-los. O interesse sexual pode restringir-se a pensamentos e desejos não concretizados, em geral verbalizados apenas após solicitação, podendo chegar até a um comportamento sexual frenético e desenfreado, sem qualquer controle ou crítica quanto a riscos e normas morais.

- (0) Normal; sem aumento.
- (1) Discreta ou possivelmente aumentado
- (2) Descreve aumento subjetivo, quando questionado.
- (3) Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; autorrelato de hipersexualidade.
- (4) Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas.
- (X) Não avaliado

04. Sono

Este item inclui a redução ou falta da capacidade de dormir, e/ou a redução ou falta de

necessidade de dormir, para sentir-se bem-disposto e ativo.

(0) Não relata diminuição do sono

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

(2) Dorme menos que a quantidade normal, mais que uma 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

Este item revela a predisposição afetiva para sentimentos/emoções como raiva ou mau-humor apresentados pelo paciente frente a estímulos externos. Inclui baixo-limiar à frustração, com reações de ira exagerada, podendo chegar a um estado constante de comportamento desafiador, querelante e hostil.

(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)

Este item compreende a velocidade e quantidade do discurso verbal apresentado pelo paciente. Inclui sua capacidade de percebê-lo e controlá-lo, por exemplo, frente a solicitações para que permaneça em silêncio ou permita que o entrevistador fale.

(0) Sem aumento

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

(4) Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborreico, 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, ininterrompível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).

(X) Não avaliado

07. Linguagem - Distúrbio do pensamento

Este item refere-se a alterações da forma do pensamento, avaliado pelas construções verbais emitidas pelo paciente. O pensamento pode estar mais ou menos desorganizado, de acordo com a gravidade das alterações formais do pensamento, descritas a seguir:

- Circunstancialidade: fala indireta que demora para atingir o ponto desejado, mas eventualmente vai desde o ponto de origem até o objetivo final, a despeito da superinclusão de detalhes;

- Tangencialidade: incapacidade para manter associações do pensamento dirigidas ao objetivo - o paciente nunca chega do ponto inicial ao objetivo final desejado;

- Fuga de ideias: verbalizações rápidas e contínuas, ou jogos de palavras que produzem uma constante mudança de uma ideia para outra; as ideias tendem a estar conectadas e, mesmo em formas menos graves, podem ser difíceis de ser acompanhadas pelo ouvinte;

- Ecolalia consonante: repetição automática de palavras ou frases, com entonação e forma que produzem efeito sonoro de rima;

- Incoerência: fala ou pensamento essencialmente incompreensíveis aos outros, porque as palavras ou frases são reunidas sem uma conexão com lógica e significado.

(0) Sem alterações.

(1) Circunstancial; pensamentos rápidos.

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

(3) Fuga de ideias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante.

(4) Incoerência; comunicação impossível.

(X) Não avaliado

08. Conteúdo

Este item compreende ideias e crenças apresentadas pelo paciente, variando, de acordo com a intensidade, de ideias novas e/ou incomuns ao paciente, ideação supervalorizada (ou seja, crença falsa, intensamente arraigada, porém susceptível à argumentação racional), a delírios (crenças falsas, baseadas em inferências incorretas sobre a realidade, inconsistentes com a inteligência e antecedentes culturais do paciente, e que não podem ser corrigidas pela argumentação). Conteúdos comumente encontrados no paciente maníaco incluem:

- Ideias místicas: de conteúdo religioso;

- Ideias paranoides: crença de estar sendo molestado ou perseguido;

- Ideias de grandeza: concepção exagerada da própria importância, poder ou identidade, incluindo posses materiais, qualidades incomuns e relacionamentos especiais com personalidades famosas ou entidades místicas;

- Ideias de referência: crença de que o comportamento dos outros tem relação consigo próprio ou de que eventos, objetos ou outras pessoas possuem um significado particular e incomum para si.

(0) Normal

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

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

(6) Ideias supervalorizadas

(8) Delírios

(X) Não avaliado

09. Comportamento disruptivo agressivo

Este item compreende a atitude e as respostas do paciente ao entrevistador e à

situação da entrevista. O paciente pode apresentar-se desconfiado ou irônico e sarcástico, mas ainda assim respondendo aos questionamentos, ou então não cooperativo e francamente agressivo, inviabilizando a entrevista.

- (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

Este item compreende a apresentação física do paciente, incluindo aspectos de higiene, asseio e modo de vestir-se.

- (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)

Este item refere-se ao grau de consciência e compreensão do paciente quanto ao fato de estar doente. Varia de um entendimento adequado (afetivo e intelectual) quanto à presença da doença, passando por concordância apenas frente à argumentação, chegando a uma negação total de sua enfermidade, referindo estar em seu comportamento normal e não necessitando de qualquer tratamento.

- (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

Escore total YMRS: _____

ANEXO IV: Escala Breve de Funcionamento

ESCALA BREVE DE FUNCIONAMENTO (FAST)

Qual é o grau de dificuldade em relação aos seguintes aspectos?

Por favor, pergunte ao paciente as frases abaixo e responda a que melhor descreve seu grau de dificuldade. Para responder utilize a seguinte escala:

(0) nenhuma ; (1) pouca; (2) bastante; (3) imensa

AUTONOMIA				
1. Ser responsável pelas tarefas de casa	(0)	(1)	(2)	(3)
2. Morar sozinho	(0)	(1)	(2)	(3)
3. Fazer as compras da casa	(0)	(1)	(2)	(3)
4. Cuidar de si mesmo (aspecto físico, higiene...)	(0)	(1)	(2)	(3)
TRABALHO				
5. Realizar um trabalho remunerado	(0)	(1)	(2)	(3)
6. Terminar as tarefas tão rápido quanto necessário	(0)	(1)	(2)	(3)
7. Obter o rendimento previsto no trabalho	(0)	(1)	(2)	(3)
8. Trabalhar de acordo com seu nível de escolaridade	(0)	(1)	(2)	(3)
9. Ser remunerado de acordo com o cargo que ocupa	(0)	(1)	(2)	(3)
COGNIÇÃO				
10. Concentrar-se em uma leitura ou filme	(0)	(1)	(2)	(3)
11. Fazer cálculos mentais	(0)	(1)	(2)	(3)
12. Resolver adequadamente os problemas	(0)	(1)	(2)	(3)
13. Lembrar o nome de pessoas novas	(0)	(1)	(2)	(3)
14. Aprender uma nova informação	(0)	(1)	(2)	(3)
FINANÇAS				
15. Administrar seu próprio dinheiro	(0)	(1)	(2)	(3)
16. Fazer compras equilibradas	(0)	(1)	(2)	(3)
RELAÇÕES INTERPESSOAIS				
17. Manter uma amizade	(0)	(1)	(2)	(3)
18. Participar de atividades sociais	(0)	(1)	(2)	(3)
19. Dar-se bem com as pessoas à sua volta	(0)	(1)	(2)	(3)
20. Convivência familiar	(0)	(1)	(2)	(3)
21. Relações sexuais satisfatórias	(0)	(1)	(2)	(3)
22. Capaz de defender os próprios interesses	(0)	(1)	(2)	(3)
LAZER				
23. Praticar esporte ou exercício	(0)	(1)	(2)	(3)
24. Ter atividade de lazer	(0)	(1)	(2)	(3)

ANEXO V: Protocolo de Pesquisa para Pacientes Eutímicos

Protocolo de Pesquisa para Pacientes Eutímicos

Data:

Nome completo:

Prontuário HCPA:

Fone:

Idade: _____ Sexo: () F () M

Tempo de Eutimia: _____

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

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

Regime de trabalho:

Horário aproximado: _____

Você trabalha regularmente nesse horário? 1- sim 2- não

Caso não trabalhe regularmente nesse horário, descreva:

—

História clínica

Transtorno Bipolar: () Tipo I () Tipo II

Escolaridade em anos estudados: _____

Primeiro episódio: () 1 –Depressivo () 2 –Maníaco Sintomas Psicóticos:()Sim ()Não

História familiar 1º grau: () Sim () Não Caso sim, qual transtorno:

Idade do primeiro episódio: _____

Hospitalizações Psiquiátricas: 1- sim 2- não Se sim, quantas:

Hospitalização no primeiro episódio: () sim () não

Idade em que recebeu diagnóstico/tratamento específico: _____

Número de episódios: _____ depressivos _____ maníacos
 Número de internações (com a atual): _____ Idade da primeira internação: _____
 Tentativa de suicídio: () Sim () Não Quantas: _____
 Tabagismo passado: () 1- sim () 2- não Se sim, tempo de uso: _____ anos
 Tabagismo atual: () 1 – sim () 2 - não Se sim, maior nº cigarros/dia: _____
 Uso atual de substâncias químicas, álcool, drogas: () Sim () Não
 Se sim, qual? _____
 Algum problema de saúde? () Sim () Não Qual?

- () HAS
- () DM
- () Doença cerebrovascular
- () Doença cardiovascular ateroscleróticas
- () Dislipidemia

Medicações utilizadas (TODAS):

Medicação (nome genérico)	Dose/dia (com unidade)	Finalidade
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		

Se drug free, há quanto tempo sem uso de medicação: _____

Peso atual (medido): _____ Kg Altura (medida): _____ m

Circ. cintura: _____

PA (medida): _____ mmHg IMC: _____ [Peso ÷ (altura)²]

Fatores relacionados ao sexo feminino

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

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: _____

Idade da menarca: _____

Gestações: _____

Em até 4 (quatro) semanas após o(s) parto(s) tomou medicação psiquiátrica?

1- sim 2 – não Qual? _____

Menopausa: 1-sim 2-não Se sim, idade: _____ anos.

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

--- Se a paciente usa método anticoncepcional hormonal, finalizar entrevista e iniciar escalas

Data da última menstruação: _____

Data da penúltima menstruação: _____

Data da antepenúltima menstruação: _____

Tempo médio do ciclo menstrual (média dos últimos 3 meses) : _____ Dias

Quantos dias de fluxo menstrual: _____ Dias

Você possui ciclos regulares? 1- sim 2- não

Há quanto tempo possui ciclos regulares (28 +/- 5 dias) ou irregulares (mantém esse padrão de ciclo menstrual) ? _____ meses

Data prevista para a próxima menstruação (primeiro dia) : _____

– Data prevista para próxima Fase Folicular (4 ao 9 dia) : _____

– Data prevista para próxima Fase Lútea (- 9 ao – 4 dia) : _____

Você costuma ter “cólicas” durante ou poucos dias antes de ficar menstruada?

1- sim 2 – não

Escalas

HAM-D

1.	10.
2.	11.
3.	12.
4.	13.

YMRS

1.	7.
2.	8.
3.	9.
4.	10.

5.	14.
6.	15.
7.	16.
8.	17.
9.	Total:

GAF

--

5.	11.
6.	Total:

CGI-BP

Gravidade da doença (1-7)	
Mania:	
Depressão:	
Global:	

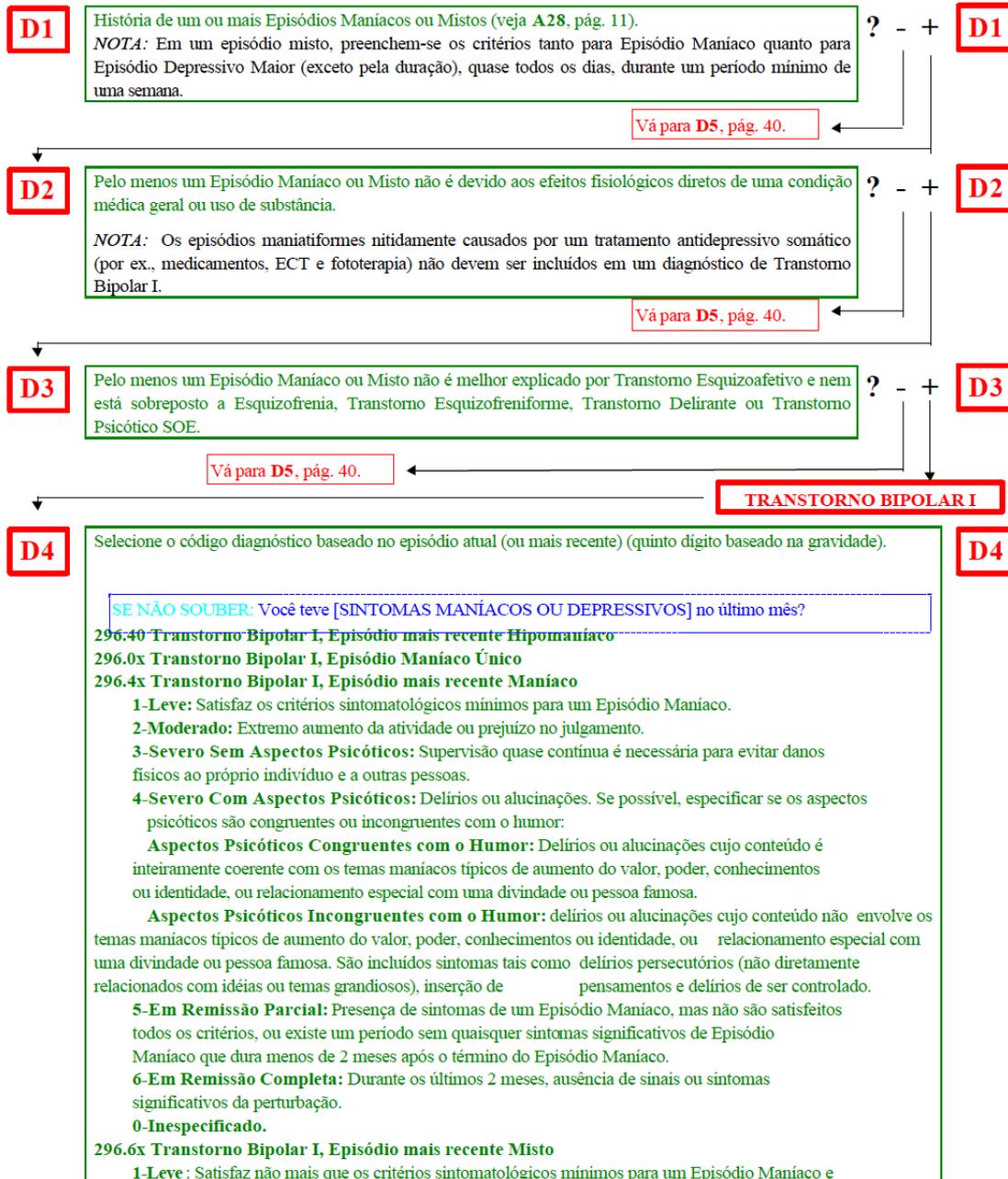
NOME DO PESQUISADOR: _____

ANEXO VI: Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos de Eixo I (capítulo de transtornos de humor) – SCID

D. TRANSTORNOS DE HUMOR

Se nunca houve quaisquer sintomas de humor clinicamente significativos, vá para **Módulo E**, pág. 44.

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR I



(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

40

um Episódio Depressivo.

2-Moderado: Sintomas ou prejuízo funcional entre "leve" e "severo".

3-Severo Sem Aspectos Psicóticos: Supervisão quase contínua é necessária para evitar danos físicos ao próprio indivíduo e a outras pessoas.

4-Severo com Aspectos Psicóticos: Delírios ou alucinações. Se possível, especificar se os aspectos psicóticos são congruentes ou incongruentes com o humor:

Aspectos Psicóticos Congruentes com o Humor: Delírios ou alucinações cujo conteúdo é inteiramente coerente com os temas maníacos ou depressivos típicos.

Aspectos Psicóticos Incongruentes com o Humor: Delírios ou alucinações cujo conteúdo não envolve os temas maníacos ou depressivos típicos. São incluídos sintomas tais como delírios persecutórios (não diretamente relacionados aos temas grandiosos ou depressivos), inserção de pensamentos, irradiação de pensamentos e delírios de ser controlado.

5-Em Remissão Parcial: Presença de sintomas de um Episódio Misto, mas não são satisfeitos todos os critérios, ou existe um período sem quaisquer sintomas significativos de um Episódio Misto que dura menos de 2 meses após o término do Episódio Misto.

7-Em Remissão Completa: Durante os últimos 2 meses, ausência de sinais ou sintomas significativos da perturbação.

8-Inespecificado.

296.5x Transtorno Bipolar I, Episódio mais recente Depressivo

1-Leve: Poucos sintomas (se existem) excedendo aqueles exigidos para o diagnóstico, e os sintomas resultam apenas em pequeno prejuízo no funcionamento ocupacional, em atividades sociais habituais ou relacionamentos com outros.

2-Moderado: Sintomas ou prejuízo funcional entre "leve" e "severo".

3-Severo Sem Aspectos Psicóticos: Diversos sintomas excedendo aqueles necessários para fazer o diagnóstico e os sintomas interferem acentuadamente no funcionamento ocupacional, em atividades habituais ou relacionamentos com outros.

4-Severo com Aspectos Psicóticos: Delírios ou alucinações. Se possível, especificar se os aspectos psicóticos são congruentes ou incongruentes com o humor.

Aspectos Psicóticos Congruentes com o Humor: Delírios ou alucinações cujo conteúdo é inteiramente coerente com os temas depressivos típicos de inadequação pessoal, culpa, doença, morte, niilismo ou punição merecida.

Aspectos Psicóticos Incongruentes com o Humor: Delírios ou alucinações cujo conteúdo não envolve os temas depressivos típicos de inadequação pessoal, culpa, doença, morte, niilismo ou punição merecida. Estão incluídos sintomas tais como delírios persecutórios (não diretamente relacionados aos temas depressivos), inserção de pensamentos, irradiação de pensamentos e delírios de controle.

5-Em Remissão Parcial: Presença de sintomas de um Episódio Depressivo Maior, porém não são satisfeitos todos os critérios ou existe um período sem quaisquer sintomas significativos de Episódio Depressivo Maior que dura menos um Episódio Depressivo Maior. (Se o Episódio Depressivo Maior esteve sobreposto a um Transtorno Distímico, o diagnóstico isolado de Transtorno Distímico é dado apenas quando não mais são satisfeitos todos os critérios para um Episódio Depressivo Maior.)

7-Em Remissão Completa: Durante os últimos 2 meses, ausência de sinais ou sintomas significativos da perturbação.

8-Inespecificado.

296.7 Transtorno Bipolar I, Episódio mais recente Não Especificado (os critérios, exceto pela duração, são atualmente [ou foram mais recentemente] satisfeitos para um Episódio Maníaco, Episódio Hipomaniaco, Episódio Misto ou Episódio Depressivo Maior.



Vá para **Módulo E**, pág. 44.

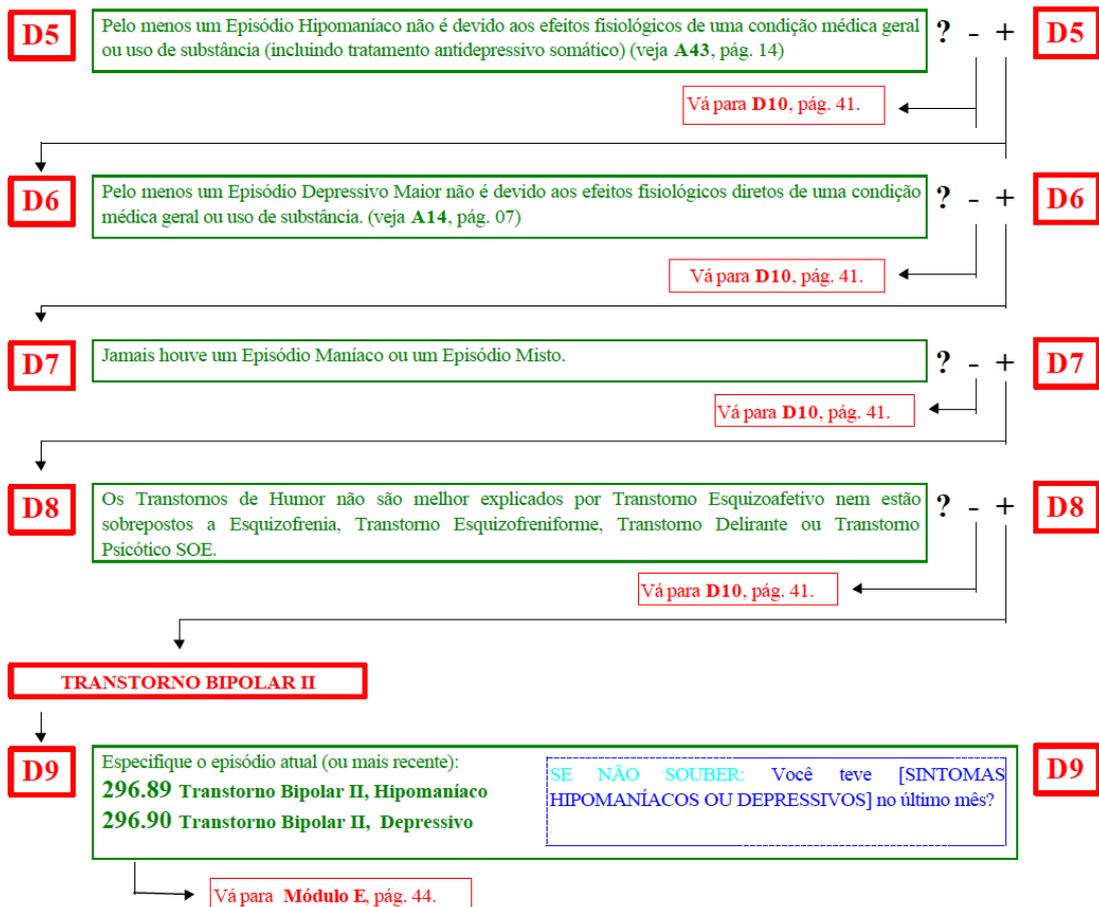
CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR II

(?): Informação Inadequada

(-): Ausente (ou sub-limiar)

(+): Presente

41



CRITÉRIOS PARA OUTROS TRANSTORNOS BIPOLARES

(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

42

