

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DANIELA VICENTE BAVARESCO**

**PAPEL DA INFLAMAÇÃO NO TRANSTORNO BIPOLAR:  
AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES E EFICÁCIA DE ANTI-  
INFLAMATÓRIO COMO TERAPIA ADJUVANTE**

**CRICIÚMA**

**2019**

**DANIELA VICENTE BAVARESCO**

**PAPEL DA INFLAMAÇÃO NO TRANSTORNO BIPOLAR:  
AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES E EFICÁCIA DE ANTI-  
INFLAMATÓRIO COMO TERAPIA ADJUVANTE**

Tese de Doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Inês da Rosa  
Coorientadores: Prof. Dr. João Luciano de Quevedo e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Samira da Silva Valvassori

**CRICIÚMA**

**2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

B353p Bavaresco, Daniela Vicente.

Papel da inflamação no transtorno bipolar: avaliação de biomarcadores e eficácia de anti-inflamatório como terapia adjuvante / Daniela Vicente Bavaresco. - 2019.

133 p.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2018.

Orientação: Maria Inês da Rosa.

Coorientação: João Luciano de Quevedo, Samira da Silva Valvassori.

1. Transtorno bipolar - Tratamento. 2. Celecoxibe - Uso terapêutico. 3. Ciclo-oxigenase 2. 4. Ácido Araquidônico. 5. Interleucina. 6. Inflamação. I. Título.

CDD 23. ed. 616.895

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101  
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC  
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA - PROACAD  
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)  
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria N° 609 de 14.03.2019

---

## PARECER

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado) reuniram-se para realizar a arguição da Tese de **DOUTORADO** apresentada pela candidata **Daniela Vicente Bavaresco**, sob o título **“PAPEL DA INFLAMAÇÃO NO TRANSTORNO BIPOLAR: AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES E EFICÁCIA DE ANTI-INFLAMATÓRIOS COMO TERAPIA ADJUVANTE”** do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

Após haver analisado o referido trabalho e arguido a candidata, os membros são de parecer pela **“APROVAÇÃO”** da Tese.

Criciúma, SC, 12 de agosto de 2019.

\_\_\_\_\_  
**Profa. Dra. GISLAINE ZILLI RÉUS**  
Membro Relator – UNESC

\_\_\_\_\_  
**Profa. Dra. JOSIANE BUDNI**  
Membro Interno – UNESC

\_\_\_\_\_  
**Profa. Dra. CRISTIANE DAMIANI TOMASI**  
Membro Externo – UNESC

\_\_\_\_\_  
**Profa. Dra. TALITA TUON**  
Membro Externo – UFSC

\_\_\_\_\_  
**Profa. Dra. Maria Inês da Rosa**  
Orientadora

\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol**  
Coordenador do PPGCS

## **FOLHA INFORMATIVA**

A tese foi elaborada seguindo o estilo Vancouver e será apresentada no formato tradicional.

Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Biomedicina Translacional do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UNESC e no Ambulatório de Transtorno Bipolar localizado nas Clínicas Integradas da UNESC.

Parte do trabalho, no que diz respeito aos ensaios bioquímicos, foi realizada no Laboratório de Psiquiatria Translacional do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UNESC.

## **AGRADECIMENTOS**

Quero agradecer e dedicar este trabalho primeiramente a minha família e especialmente aos meus pais Ivânia e Carlos, que desde sempre acreditaram em mim, me apoiaram, só posso dizer que amo muito vocês. Um meu muito obrigada pela parceria dos meus irmãos Leonardo e Marcelo. E meu marido Gustavo que aguentou minha ansiedade e preocupações extremas com meu trabalho e estudo, que confia e apoia meus sonhos desde a graduação.

Em especial minha orientadora Maria Inês, sendo mais que uma orientadora, uma mãezona que com firmeza e apoio me conduziu nessa jornada. Agradeço também aos meus coorientadores Samira Valvassori e João Quevedo por todas as oportunidades que me deram desde o início do caminho científico. Muito obrigada ao professor Felipe Dal Pizzol e Andriele pelo apoio essencial nesta reta final.

Agradeço imensamente aos meus colegas do LabEpi, pela parceria no trabalho e na vida. Sempre com muito otimismo - gratidão por fazerem o dia a dia ser mais divertido. Vocês são maravilhosos, sem defeitos que além de lindos são muito competentes. Meu muito obrigada também a equipe do grupo de pesquisa em Transtorno Bipolar em especial a equipe do Ambulatório de Transtorno Bipolar.

Agradeço imensamente a minha orientadora da iniciação científica Carina Boeck, muito obrigada é pouco para descrever o tanto da minha admiração e gratidão pela confiança de me oportunizar tudo isso. Minha eterna gratidão e paixão as professoras Graziela Amboni e Karin Martins Gomes que são minha expiração como psicólogas.

Agradeço a UNESCO e as Clínicas Integradas pelo espaço para o desenvolvimento deste trabalho.

As professoras avaliadoras Gislaine, Josiane, Cristiane e Talita pela disponibilidade em participar da avaliação deste trabalho. Esta escolha foi fruto de minha imensa admiração.

Aos voluntários que participaram deste estudo, sem eles nada seria possível.

A CAPES (Cod. 001), CNPq e PPGCS-UNESC pelo apoio financeiro.

A todos meus sinceros agradecimentos.

*Se a educação sozinha não transforma a sociedade, sem ela tampouco a sociedade muda.*

Paulo Freire

## RESUMO

O Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno psiquiátrico crônico, caracterizado por mudanças de humor que variam do polo depressivo, maníaco ou hipomaníaco. Apesar da gravidade dos sintomas ainda existe uma lacuna na sua precisa neurobiologia e tratamento. As investigações acerca das alterações inflamatórias no TB tem aumentando significativamente na última década, evidenciando um importante papel na fisiopatologia do TB. Em adição a estes achados, os tratamentos com anti-inflamatório no TB tem sido alvo de investigações, em especial o celecoxibe (CEL), que é um inibidor específico da ciclo-oxigenase 2 (COX-2). A dificuldade para o desenvolvimento de novos fármacos para o TB está associada à falta de conhecimento sobre a precisa fisiopatologia desse transtorno. O objetivo do presente estudo foi investigar o papel da inflamação no TB, através da avaliação de biomarcadores e do tratamento adjuvante com CEL. Foi realizado um estudo do tipo caso-controle onde foram incluídos 36 bipolares e 46 controles saudáveis, totalizando 82 voluntários. Foram avaliadas a enzima COX-2, ácido araquidônico (AA) e as interleucinas (IL) IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-33 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) no soro de indivíduos com TB em comparação a um grupo controle sem transtorno psiquiátrico. Também foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados com tratamento adjuvante de CEL na remissão dos sintomas de humor bipolar em comparação com placebo. Realizou-se uma busca nas bases de dados eletrônicas para estudos publicados até fevereiro de 2019. Uma estratégia de busca foi desenvolvida usando os termos: "*Bipolar disorder*" or "*Bipolar mania*" or "*Bipolar depression*" or "*Bipolar mixed*" or "*Bipolar euthymic*" and "*Celecoxib*" or "*Cyclooxygenase-2 inhibitors*" or "*Cox-2 inhibitors*". Os resultados indicaram que os indivíduos com TB apresentaram aumento dos marcados COX-2, AA, IL-6 e TNF- $\alpha$  quando comparados aos controles saudáveis. Já na revisão sistemática três estudos primários foram incluídos na meta-análise, com um total de 121 pacientes, demonstrando efeito significativo nos escores da escala de Young para mania (YMRS) nos bipolares que usaram o tratamento adjuvante com CEL em comparação ao placebo. Os resultados do presente estudo sugerem que inflamação pode desempenhar importante papel no TB e que o uso adjuvante do anti-inflamatório CEL melhora a resposta dos principais tratamentos em pacientes com TB, quando comparado com o tratamento com placebo adjuvante.

**Palavras-chave:** Celecoxibe; Ciclo-oxigenase 2; Ácido Araquidônico; Interleucina; Inflamação; Transtorno Bipolar.

## ABSTRACT

Bipolar Disorder (BD) is a chronic psychiatric disorder characterized by mood disturbances which range from depressive, manic or hypomanic. Despite the severity of the symptoms there is still a gap in its precise neurobiology and treatment. Investigations about inflammatory changes in BD have been increasing significantly over the last decade, evidencing an important role in the pathophysiology of BD. In addition to these findings, anti-inflammatory treatments in BD have been the subject of investigations, especially Celecoxib (CEL), which is a specific inhibitor of cyclooxygenase 2 (COX-2). The aim of the present study was to investigate the inflammatory role in BD, through the evaluation of biomarkers and the adjuvant treatment of CEL. A case-control study was conducted in which 36 bipolar and 46 healthy controls were included. The COX-2 enzyme, Arachidonic Acid (AA) and interleukins (IL) IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-33 and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in the serum of individuals with BD were evaluated in comparison to a control group without psychiatric disorder. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials was also performed. A search in the electronic databases was proceeded for studies published until February 2018. A search strategy was developed using the terms: "Bipolar disorder" or "Bipolar mania" or "Bipolar depression" or "Bipolar mixed" or "Bipolar euthymic" and "Celecoxib" or "Cyclooxygenase-2 inhibitors" or "Cox-2 inhibitors". The results indicated that individuals with BD showed increased COX-2, AA, IL-6 and TNF- $\alpha$  markers when compared with healthy controls. Already in the systematic review three primary studies were included in the meta-analysis, with a total of 121 patients, demonstrating a significant effect on the scores for the Young manic scale (YMRS) in the bipolar who used the adjuvant treatment with CEL in comparison to placebo. The results of the present study suggest that inflammation may play an important role in BD and that the adjuvant use of the anti-inflammatory CEL improves the response of major treatments in BD patients when compared to adjuvant placebo treatment.

**Key-words:** Celecoxib; Cyclooxygenase 2; Arachidonic Acid; Interleukin; Inflammation; Bipolar Disorder.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Mecanismos de ação da COX.....	28
<b>Figura 2</b> - Diagrama resumido dos mediadores derivados de fosfolipídios .....	29
<b>Figura 3</b> - Fluxograma do estudo caso-controle .....	36
<b>Figura 4</b> - Escala BRIAN.....	55
<b>Figura 5</b> - Correlação da escala BRIAN e escalas de humor.. .....	56
<b>Figura 6</b> - Níveis de COX-2 e AA em soro de sangue periférico.. .....	57
<b>Figura 7</b> - Níveis de IL-4 (A), IL-5 (B), IL-10 (C), IL-33 (D) em soro de sangue periférico.....	58
<b>Figura 8</b> - Níveis de IL-6 em soro de sangue periférico.....	59
<b>Figura 9</b> - Níveis de TNF- $\alpha$ em soro de sangue periférico.....	59
<b>Figura 10</b> - Fluxograma da estratégia de busca .....	62
<b>Figura 11</b> - Avaliação do Risco de Viés.....	63
<b>Figura 12</b> - Escore final da Young Mania Rating Scale (YMRS) nas avaliações da última semana.....	67

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características dos indivíduos incluídos na pesquisa.....	49
<b>Tabela 2</b> – Características clínicas do grupo com TB.....	51
<b>Tabela 3</b> - Consumo alimentar do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional do Ministério da Saúde (Dias por semana) dos indivíduos incluídos na pesquisa .....	53
<b>Tabela 4</b> - Avaliação de ritmos biológicos através da Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN) dos indivíduos incluídos na pesquisa.....	54
<b>Tabela 5</b> - Avaliação dos níveis dos marcadores inflamatórios dos indivíduos incluídos na pesquisa .....	60
<b>Tabela 6</b> - Características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática .....	64
<b>Tabela 7</b> - Métodos e resultados dos estudos incluídos na Revisão Sistemática .....	65
<b>Tabela 8</b> - Qualidade da evidência da YMRS .....	68

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido Araquidônico
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
AMESC	Associação dos Municípios do Extremo Sul Catarinense
AMREC	Associação dos Municípios da Região Carbonífera
AMUREL	Associação dos Municípios da Região Carbonífera
ANOVA	Análise de variância
ARMD	Antirreumáticos Modificadores da Doença
BRIAN	do inglês <i>Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry</i>
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CAPS	Centro de Atenção Psicossocial
CEL	Celecoxibe
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CEP	Comité de Ética em Humanos
cPLA2	Fosfolipase citosólica A2
COX	Ciclo-oxigenase
COX-1	Ciclo-oxigenase 1
COX-2	Ciclo-oxigenase 2
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DP	Desvio Padrão
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DVB	Daniela Vicente Bavaresco
ECR	Ensaio clínico randomizado
ECT	Eletroconvulsoterapia
EMBASE	do inglês <i>Excerpta Medical Database</i>
HDRS	do inglês <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
hsCRP	Proteína C reativa de alta sensibilidade
IBECS	Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud
IC	Intervalo de confiança
IDS	do inglês <i>Inventory of Depressive Symptomatology</i>

IL	Interleucina
IL-4	Interleucina-4
IL-5	Interleucina-5
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IL-33	Interleucina-33
IL-1RA	Antagonista do Receptor
IMC	Índice de massa corporal
IFN- $\gamma$	Interferon $\gamma$
K	Coeficiente Kappa
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LPS	Lipopolissacarídeos
Li	Lítio
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MIR	Maria Inês da Rosa
mPGES	Prostaglandina E sintase microssomal
mRNA	RNA mensageiro
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPG	Osteoprotegerina
PBS	<i>Phosphate-buffered saline</i>
PGI <sub>2</sub>	Prostaciclina
PG	Prostaglandina
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E2
PLA <sub>2</sub>	Fosfolipase A2
PRISMA	do inglês <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	do inglês <i>International Prospective Register of Systemic Reviews</i>
PsycINFO	do inglês <i>American Psychological Association</i>
RevMan	do inglês <i>Software Review Manager</i>
SCID-I	Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-IV
sIL-2R	Receptor solúvel de IL-2
sIL-6R	Receptor solúvel de IL-6
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional

SNC	Sistema Nervoso Central
SOE	Sem outra especificação
sPLA 2 IIA	Grupo Ila fosfolipase secretora A2
SPSS	<i>do inglês Statistical Package for the Social Sciencies</i>
sTNFR1	Receptor Solúvel do fator de necrose tumoral 1
sTNFR2	Receptor Solúvel do fator de necrose tumoral 2
STROBE	<i>do inglês Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Transtorno bipolar
TC	Tamy Colonetti
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TOC	Transtorno Obsessivo-compulsivo
TGF- $\beta$ 1	Fator de Crescimento Transformador $\beta$ 1
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral-alfa
TXA <sub>2</sub>	Tromboxano A2
UNESC	Universidade do Extremo Sul Catarinense
vWf	Fator Von Willebrand
YMRS	<i>do inglês Young Mania Rating Scale</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	16
1.1 TRANSTORNO BIPOLAR	16
1.2 EPIDEMIOLOGIA	17
1.3 FISIOPATOLOGIA	20
1.4 INFLAMAÇÃO E TRANSTORNO BIPOLAR	21
1.5 TRATAMENTO	25
1.5.1 Celecoxibe	27
1.6 JUSTIFICATIVA	31
<b>2 OBJETIVOS</b>	32
2.1 OBJETIVO GERAL	32
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	32
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b>	33
3.1 ESTUDO CLINICO	33
3.1.1 Delineamento	33
3.1.2 Casos e controles incluídos	33
3.1.3 Critérios de inclusão e exclusão para casos e controles	34
3.1.4 Variáveis	34
3.1.6 Instrumentos	35
3.1.7 Coleta do Material Biológico	38
3.1.8 Ensaio Bioquímicos	39
3.1.9 Aspectos Éticos	41
3.1.10 Análise estatística	41
3.2 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE	42
3.2.1 Local do estudo	42
3.2.2 Critérios para seleção dos estudos	42
3.2.3 Desfechos Mensurados	43
3.2.4 Métodos de busca para identificação dos estudos	43
3.2.5 Seleção dos estudos	44
3.2.6 Extração de dados	45
3.2.7 Análise dos dados	45
3.2.8 Avaliação da qualidade e risco de viés	46
<b>4 RESULTADOS</b>	47
4.1 ESTUDO CLÍNICO	47
4.2 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE	61
<b>5 DISCUSSÃO</b>	70
5.1 ESTUDO CLINICO	70
5.2 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE INTERVENÇÃO	79
<b>6 CONCLUSÃO</b>	83
<b>REFERÊNCIAS</b>	84
<b>APÊNDICES</b>	106
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	107

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR.....	110
APÊNDICE C – ESCALA DE ATIVIDADE FÍSICA.....	115
APÊNDICE D – DEVOLUÇÃO VOLUNTÁRIOS .....	116
<b>ANEXOS</b> .....	<b>118</b>
ANEXO A – ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUTURADA PARA TRANSTORNOS DO EIXO I DO DSM-IV (SCID-I) .....	119
ANEXO B – YMRS.....	122
ANEXO C – HDRS.....	125
ANEXO E - ESCALA DE RÍTMICOS BIOLÓGICOS.....	132
ANEXO G – REGISTRO NO PROSPERO .....	137

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 TRANSTORNO BIPOLAR

O Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno psiquiátrico crônico caracterizado por mudanças de humor que variam do polo depressivo, maníaco ou hipomaníaco (Findling et al., 2018; Morsel et al., 2018). O humor depressivo é caracterizado por sentimento de tristeza, inutilidade e culpa, falta de esperança, perda de interesse ou de prazer na realização das atividades diárias, perda ou ganho de peso, insônia ou hipersonia, retardo psicomotor, fadiga, perda de energia, diminuição da concentração e pensamento recorrente de morte. Na mania o paciente experiencia um aumento de energia, humor expansível ou irritável, fuga de ideias, agitação psicomotora, aumento da atividade sexual, comportamento de risco e redução da necessidade do sono que difere da insônia, em que o indivíduo deseja dormir e tem dificuldades, pois na mania o paciente mesmo sem dormir ou com poucas horas de sono sente-se disposto e cheio de energia (American Psychiatric Association, 2013). Esses sintomas são clinicamente significativos e trazer sofrimento e prejuízo funcional ao paciente (American Psychiatric Association, 2013; Findling et al., 2018). A hipomania se diferencia da mania quanto a duração, enquanto que um episódio de mania tem duração mínima de uma semana ou qualquer duração se necessária hospitalização, o episódio de hipomania tem duração de 4 dias consecutivos e não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social, profissional ou necessitar de hospitalização (American Psychiatric Association, 2013).

O TB pode ser dividido em tipo I, tipo II, ciclotímico e sem outra especificação (SOE). Classifica-se em TB tipo I, quando o paciente apresenta episódios depressivos e maníacos, e tipo II quando ocorrem episódios de humor depressivos e hipomaníacos. Já a ciclotimia é caracterizada por presença de períodos de humor sem intensidade, gravidade e duração para fechar um episódio depressivo, maníaco ou hipomaníaco. Esses sintomas devem ter pelo menos dois anos em adultos e um ano em crianças e adolescentes. Por último, o SOE compreende transtornos com características bipolares que não satisfazem os critérios para qualquer TB específico, também chamado de espectro bipolar por alguns profissionais de saúde e pesquisadores (American Psychiatric Association, 2013; Kaltenboeck et al., 2016; Findling et al., 2018). Os episódios maníaco ou hipomaníaco são os marcos

no diagnóstico do TB, entretanto os episódios depressivos são tão incapacitantes quanto os maníacos e mais da metade dos pacientes apresentam o episódio depressivo como quadro inicial (Hirschfeld, 2014). O episódio depressivo é o estado mais frequente ao longo da vida do paciente bipolar. Estes episódios no curso do TB apresentam vários problemas para o diagnóstico e tratamento. Em muitos casos, o transtorno depressivo maior (TDM) e o TB serão diferenciados ao longo do curso dos transtornos (Hirschfeld, 2014; Cuellar et al., 2005). O diagnóstico do TB muitas vezes é difícil, deve ser feito a partir de uma cuidadosa avaliação do comportamento e de relatos subjetivos de experiências do paciente. Deste modo, critérios diagnósticos precisos são necessários para permitir o correto diagnóstico e o tratamento subsequente (Kaltenboeck et al., 2016).

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

O TB é um dos mais severos transtornos e que afeta a vida de milhões de pessoas em todo o mundo, pois está entre as condições médicas mais incapacitantes e por este motivo é considerado um problema de saúde pública mundial (Hyman et al., 2006). O TB é o terceiro transtorno psiquiátrico com maior impacto na qualidade de vida do paciente, ficando atrás do TDM e do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) (Subramaniam et al., 2013a).

Como existem diversas metodologias de diagnóstico referentes ao TB é difícil estabelecer a prevalência precisa. Todavia, estima-se que a prevalência do TB entre adultos no mundo é de 1 a 3% (Pedersen et al., 2014; Vieta et al., 2018). Merikangas e colegas (2011) realizaram uma pesquisa populacional com metodologia padronizada em 11 países, totalizando uma amostra combinada de 61.392 adultos e identificaram uma estimativa de prevalência total de TB tipo I de 0,6% e TB tipo II de 0,4% e espectro bipolar de 2,4%. Já em uma revisão sistemática de Ferrari e colaboradores (2011), realizado com 25 estudos de 15 países totalizando uma amostra combinada de 275 mil participantes, a prevalência cumulativa de TB tipo I foi de 1,06%, e a de TB tipo II foi de 1,57% durante a vida. Estima-se que atualmente, esse transtorno acomete cerca de 0,8% a 2,4% da população mundial. Porém, esse número pode ser maior, uma vez que muitos casos podem ser confundidos com outros transtornos de humor e ansiedade (Merikangas et al., 2007). Outros estudos sugerem que o transtorno do espectro bipolar pode afetar até 6% da população geral (Angst et

al., 2003; Judd e Akiskal, 2003). Um estudo comunitário brasileiro realizado na cidade de São Paulo com 1.464 participantes com 18 anos ou mais, mostrou uma prevalência geral de 1% ao longo da vida (Andrade et al., 2002). Finalmente em uma meta-análise de 85 estudos de 44 países, entre os anos 1980 a 2012, incluiu 67.373 indivíduos com TB, realizado por Moreira e colaboradores (2017) encontraram uma prevalência ao longo da vida de 1,02% para espectro bipolar. Os autores ainda acrescentam que as taxas variaram significativamente entre os estudos, devido a diferenças metodológicas.

Em relação aos fatores associados ao TB, o sexo demonstra prevalências similares entre homens e mulheres (Seedat et al., 2009; Viana e Andrade, 2012; Rowland e Marwaha; 2018). As diferenças de sexo ocorrem nas manifestações clínicas, como uma maior suscetibilidade do sexo feminino a ciclagens rápidas e sintomas mistos, assim como, maiores chances de apresentar sintomas depressivos por esses pacientes (American Psychiatric Association, 2013; Pompili et al., 2013). A média de início do primeiro episódio é 18 anos para TB tipo I e 25 anos para TB tipo II (Merikangas e Pato, 2009; American Psychiatric Association, 2013). O TB de idade avançada, refere-se a pacientes com mais de 60 anos de idade (Dols e Beekman, 2018). Estima-se que 25% dos pacientes com TB possuem mais de 60 anos e espera-se que esse número aumente para 50% em 2030 devido ao envelhecimento da população total e à maior conscientização do TB entre os idosos (Jeste et al., 1999; Dols e Beekman, 2018). As taxas de TB são significativamente maiores em indivíduos viúvos e divorciados em comparação a indivíduos casados e solteiros (Mitchell et al., 2013).

Em relação a fatores relativos a cultura é complexo estabelecer se existem diferenças entre países devido à falta de padronização e traduções validadas de instrumentos diagnósticos (Moreira et al., 2017). Estudos de associação do TB com estatus social demonstraram uma maior ocorrência em países de pessoas com renda elevada em comparação aos com de renda mais baixas (Kessler et al., 2006; American Psychiatric Association, 2013). Estudos apresentam resultados conflitantes em relação a etnia, demonstrado maior prevalência na população caucasiana (Marquez et al., 1985; Blanco et al., 2017), em outro maior prevalência em população não-caucasiana (Kessler et al., 1997), já na revisão sistemática de Tsuchiya e colegas (2003) não houve diferença significativa nessas populações.

Um importante fator de risco apontado para o TB é o genético, sendo que pacientes com TB apresentam um risco 10 vezes maior entre parentes (American Psychiatric Association, 2013). O risco em parentes de primeiro grau varia de 1,5% e 15,5% (Cardno et al., 1999). A concordância entre gêmeos monozigóticos varia de 40% a 70% sugerindo alta herdabilidade (Craddock e Sklar, 2013; Rowland e Marwaha, 2018). As estimativas de herdabilidade dependem da população em estudo, dos instrumentos diagnósticos e dos desenhos de estudo (Pettersson et al., 2018). A herança genética é um mecanismo complexo que envolve múltiplos genes, no entanto, o TB possui importante influência de fatores ambientais que interagem com esses fatores biológicos (Lima et al., 2004; Michelon e Vallada, 2004). O principal fator não genético descrito no TB são os maus tratos e traumas durante a infância (Agnew-Blais et al., 2016; Palmier-Claus et al., 2016), principalmente antes dos 10 anos de idade, que podem levar a uma hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), levando a liberação de agentes pró-inflamatórios e consequente bloqueio de síntese de fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) com significativas consequências estruturais e funcionais no cérebro (Gould e Tanapat, 1999; Roth et al., 2009).

Os pacientes bipolares possuem risco aumentado de comorbidades médicas gerais (Subramaniam et al., 2013b; McIntyre et al., 2006). As mais prevalentes entre pacientes bipolares relação a indivíduos sem o transtorno incluem: artrite reumatoide, doenças cardiovasculares e hipertensão, diabetes, dislipidemia, gastrite, úlcera de estômago, dependência de nicotina, síndrome metabólica e obesidade (Regenold et al., 2002; Goldstein et al., 2009; McIntyre et al., 2010; Goldstein et al., 2011; Gurpegui et al., 2012; Leboyer et al., 2012). Leboyer e colaboradores (2012) em seu artigo intitulado "*Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease?*" sugerem que o TB além de um transtorno psiquiátrico com consequências no sistema nervoso central (SNC) também possui manifestação multissistêmicas. Os autores ainda relatam que ao investigar vias inflamatórias, essas parecem estar desreguladas podendo ser um fator comum subjacente às desordens cardiovasculares e transtornos bipolares. Assim reconceitualizando o TB como um "transtorno do cérebro e do corpo".

O suicídio é uma das causas mais frequentes de mortalidade no TB, estando nas três principais causas de morte desses pacientes (Ferrari et al., 2014; Planos et al., 2019). As principais variáveis preditivas e fatores de risco do suicídio no

TB são o número de tentativas prévias, TB de início precoce, histórico familiar de suicídio e percentual de dias em depressão no ano anterior (American Psychiatric Association, 2013; Pompili et al., 2013). Dentre os transtornos psiquiátricos, o TB é associado a maior risco de suicídio. Pacientes com TB apresentam risco de 20 a 30 vezes maior de suicídio quando comparados a população geral sem o TB (Pompili et al., 2013). O TB pode responder a um quarto de todos os suicídios registrados e aproximadamente 60% dos pacientes bipolares têm ideação suicida e 29% desses pacientes já tentaram suicídio em algum momento de suas vidas. A ideação e a tentativa de suicídio geralmente ocorrem durante o episódio de humor depressivo do transtorno. Não estar em tratamento e internação psiquiátrica previa são importantes fatores de risco (Novick et al., 2010; Costa et al., 2015).

### 1.3 FISIOPATOLOGIA

Apesar da gravidade dos sintomas do TB ainda existe uma lacuna na sua precisa neurobiologia e conseqüentemente no tratamento. Sabe-se que múltiplos fatores podem estar envolvidos na fisiopatologia do TB, como genéticos, bioquímicos, psicodinâmicos, sociais e ambientais (Rizzo et al., 2014). Estudos descreveram um curso de deterioração progressiva em pacientes com TB (Kraepelin, 1921; Post et al., 2012). A neurobiologia do TB é considerada complexa, embora importante, sua identificação tem se mostrado um desafio para profissionais e pesquisadores. As alterações fisiopatológicas são observadas em níveis moleculares, celulares e estruturais. Segundo Berk e colaboradores (2011), os mecanismos moleculares, celulares e comportamentais interagem com genes de suscetibilidade, estressores ambientais e mecanismos bioquímicos para o desenvolvimento deste transtorno. Estes mecanismos, por sua vez, promovem efeitos deletérios que contribuem para a inflamação exagerada (Modabbernia et al., 2013; Munkholm et al., 2013a; 2013b; Rosenblat e McIntyre, 2016), estresse oxidativo (Brown et al., 2014; Teixeira et al., 2016; Valvassori et al., 2018), disfunções mitocondriais (Scaini et al., 2016; Teixeira et al., 2016; Valvassori et al., 2018), alterações em neurotrofinas (Kauer-Sant'Anna et al., 2009; Munkholm et al., 2016; Teixeira et al., 2016), alterações do mecanismos epigenéticos (Lopes-Borges et al., 2015; Alam et al., 2017; D'Addario et al., 2018), disfunção neuroendócrina (Meaney, 2001; Ruedi-Bettschen et al., 2006; Chen et al. 2010), ativação de vias de morte neuronal (Muneer, 2017; Sigitova et al., 2017) e

sistemas de neurotransmissão (Berk et al., 2007; Anand et al., 2011). Essas alterações possuem relações estreitas, em que se torna difícil o entendimento dos fatores desencadeadores (Roda et al., 2015).

O TB demonstra mecanismos progressivos, com evidente sintomatologia persistente, déficits cognitivos e prejuízos funcionais. Estas características são comuns ao curso do transtorno, presentes em um grande percentual dos pacientes, mesmo quando eles recebem tratamento adequado (Bavaresco et al., 2018). Quanto maior o tempo do TB, menor será o intervalo da ocorrência de um episódio de humor ao outro, piora na performance neurocognitiva e funções executivas, aumento do risco do suicídio, uma piora na resposta dos tratamentos farmacológicos e psicológicos e prejuízos funcionais (Berk et al., 2011; Magalhães et al., 2012; Rizzo et al., 2014).

A compreensão dos transtornos psiquiátricos como doenças sistêmicas, assim como sua relação com demais comorbidades clínicas tem sido descrita a anos e vem aumentando nos últimos anos (Magalhães et al., 2012). Estudos tem sugerido que a fisiopatologia do TB pode estar relacionada a alterações no sistema imunológico, sendo os episódios de humor caracterizados como estados pró-inflamatórios. Um aumento pró-inflamatório de citocinas tem sido descrito em pacientes com TB, principalmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e o receptor do fator de necrose tumoral 1 (sTNFR1). Além disso, as concentrações de interleucina (IL)-2, IL-1 $\beta$ , IL-4 IL-6 e IL-10, estão significativamente elevadas nos pacientes com TB e podem ser importantes biomarcadores (Barbosa et al., 2011; Modabbernia et al., 2013; Munkholm et al., 2013a; 2013b). As investigações acerca das alterações inflamatórias no TB tem aumentando significativamente na última década, evidenciando um importante papel na fisiopatologia do transtorno, com resultados variáveis quanto ao tipo de episódio, efeito de tratamentos e progressão do transtorno (Leboyer et al., 2012).

#### 1.4 INFLAMAÇÃO E TRANSTORNO BIPOLAR

A inflamação é conceituada como um processo natural de reação de defesa do organismo frente a uma agressão, que podem ser resultados de agentes físicos, químicos e biológicos (Doty et al., 2015). As funções principais da inflamação contra hospedeiro são a defesa e o reparo (Rang et al., 2012). A inflamação é dividida em aguda e crônica. As respostas inflamatórias agudas são as respostas iniciais de

lesões celulares e teciduais, assim, o processo inflamatório é ativado para evitar que uma infecção se espalhe. No processo agudo, os leucócitos destroem o tecido danificado e enviam sinais aos macrófagos, que ingerem e digerem os antígenos e o tecido morto. A inflamação aguda, então se caracteriza por um fenômeno transitório de duração de horas ou dias, que terá como resultado a resolução, ou cicatrização da área, ou ainda a cronicidade (Kumar et al., 2013). Na inflamação crônica o processo se mantém, durante semanas, meses ou anos. É caracterizada por inflamação ativa, com destruição tecidual e tentativa de reparo de danos. Na inflamação crônica ocorre a ativação imune persistente com dominante presença de macrófagos no tecido lesionado, que a longo prazo, afetará além do agente causador da inflamação, também ocorrerá uma destruição de tecidos. Assim, o processo inflamatório prolongado ou desregulado levará a danos diversos ao organismo. As principais causas da inflamação crônica são: exposição prolongada a agentes tóxicos, endógenos ou exógenos; problemas de auto-imunidade; e infecções persistentes (Kumar et al., 2013). Igualmente como ocorre em nível periférico, o SNC pode desencadear um processo inflamatório em resposta a patógenos exógenos, a moléculas endógenas, sob condições de estresse, trauma ou degeneração (Barrientos et al., 2015). O encéfalo possui respostas específicas de defesa, como a barreira hematoencefálica que regula o fluxo no SNC. Os mediadores inflamatórios ultrapassam a barreira hematoencefálica e ativam células do sistema imune do cérebro como as micróglias (Lima et al., 2007).

A inflamação tem papel fundamental reconhecido em diversas doenças, tais como doenças cardiovasculares (Teixeira et al., 2014), diabetes (Piccirillo et al., 2004) e câncer (Garófolo et al., 2006). Na última década a inflamação vem ganhando destaque nas pesquisas em neurologia e psiquiatria. Desde então, estudos envolvendo o sistema imune e os transtornos psiquiátricos estão sendo desenvolvidos. No entanto, ainda não está elucidado se a ativação de vias inflamatórias no SNC tem origem periférica ou no cérebro, decorrentes de algum tipo de estresse fisiológico (Felger et al., 2007; Miller et al., 2009; Miller et al., 2013). Um estudo de Louveau e colaboradores (2015), descreveu um sistema linfático no SNC, lançando novas possibilidades de entendimento sobre a etiologia das doenças neuroinflamatórias e neurodegenerativas associada com a disfunção do sistema imunológico. Os vasos linfáticos além da função de drenagem, também transportam células imunes. Esta descoberta do sistema linfático no SNC, muda os antigos

pressupostos que o cérebro é único órgão sem vasos linfáticos e separado do sistema imunológico. Logo essa descoberta comprova que o cérebro está diretamente ligado ao sistema imunológico (Loveau et al., 2015).

A neuroinflamação tem sido um alvo de investigação como um mecanismo implicado na neuroprogressão do TB. Há um crescente número de estudos mostrando que o TB está associado a uma inflamação crônica de baixo grau (Barbosa et al., 2009; Magalhães et al., 2012). Horrobin e Lieb (1981) foram os primeiros a relacionar distúrbios imunológicos com o TB, os autores trazem a hipótese que as recidivas de episódios de humor no TB seriam impulsionadas pelo sistema imunológico assim como em outras doenças inflamatórias como esclerose múltipla. Estudo no cérebro *post-mortem* de pacientes com TB mostrou alterações na cascata de metabolismo do ácido araquidônico (AA) (Rao et al., 2010). Assim como um importante aumento de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias foram consistentemente relatados em pacientes bipolares (Modabbernia et al., 2013; Munkholm et al., 2013a; 2013b). A revisão sistemática de Barbosa e colegas (2009) sugere que as citocinas pró-inflamatórias estão aumentadas independente do episódio de humor dos pacientes com TB, assim como a ocorrência da redução das citocinas anti-inflamatórias.

As citocinas são peptídeos produzidos e liberados por células imunes, com potencial para interferir no metabolismo de sistemas de neurotransmissores, atividades neuroendócrinas e neuronais, na regulação do crescimento e proliferação de células gliais (Silverman et al., 2005). Podem influenciar a síntese, liberação e recaptação de neurotransmissores e monoaminas como serotonina, norepinefrina, dopamina e glutamato; outro importante papel das citocinas é na influência sobre o eixo HHA através do feedback negativo e/ou a perturbação na função dos receptores de glicocorticóides; citocinas podem influenciar na plasticidade neuronal e diminuir a expressão de BDNF no hipocampo (Felger et al., 2007; Miller et al., 2009). As células imunes produzem uma variedade de produtos que lhes permitem comunicar-se entre si. As citocinas são peptídeos que desempenham um papel integral na iniciação, perpetuação e subsequente resposta imune. As citocinas solúveis se ligam a um receptor específico na superfície das células-alvo e transduzem um sinal que altera a função celular (Strieter et al., 1994). Além de ação direta sobre essas células, algumas citocinas podem amplificar a inflamação ao induzir a formação de outros mediadores inflamatórios. Podem ser divididas em 4 principais grupos, que são as interleucinas, quimiocinas, interferonas e fatores estimuladores de colônias (Rang et al., 2012).

Em uma revisão sistemática e meta-análise com 30 estudos de caso-controle com um total de 2.599 participantes (1.351 TB e 1.248 controles saudáveis), Modabbernia e colaboradores (2013) compararam as concentrações de citocinas, onde os resultados mostraram aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias, anti-inflamatórias e reguladoras no TB em comparação com controles saudáveis. Entre os pacientes bipolares, as interleucinas IL-4, IL-6, IL-10, receptor solúvel de IL-2 (sIL-2R), sIL-6R, TNF- $\alpha$ , receptor solúvel 1 de TNF (sTNFR1) e antagonista do receptor de IL-1 foram significativamente alteradas. Além disso, este estudo não mostrou diferenças significativas entre os grupos nos níveis de IL-2, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e IL-8. Na revisão sistemática e meta-análise de Munkholm et al. (2013b) com 18 estudos e um total de 1680 participantes (761 TB e 919 controles saudáveis) tiveram achados semelhantes, com o aumento de sIL-2R, TNF- $\alpha$ , sTNFR1, sIL-6R e IL-4 em pacientes com TB em comparação com controles saudáveis. Esse estudo demonstrou que a IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1 $\beta$ , antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1Ra), IFN- $\gamma$ , fator de crescimento transformador  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) e sTNFR2 não houve diferenças significativas entre TB e controles saudáveis. Estudos tem apontando o TNF- $\alpha$  como um importante marcador de progressão do TB, com aumento significativo em pacientes com mínimo de 10 anos de diagnóstico quando comparado com pacientes bipolares em primeiro episódio de humor (Kauer-Sant'Anna et al., 2009; Kapczinski et al, 2009; Tatay-Manteiga et al., 2017). Esses estudos reforçam a presença de alterações dos biomarcadores inflamatórios no TB (Modabbernia et al., 2013; Munkholm et al., 2013a). Em um estudo de Wiener e colegas (2017) foi avaliado a associação entre os níveis periféricos de citocinas e o comprometimento funcional em indivíduos *drug-free* com transtornos de humor e controles populacionais, onde os níveis de IL-10 e IL-6 não demonstraram diferença significativa entre os pacientes com TB e TDM em comparação com controles. No entanto, essas citocinas anti-inflamatórias, foram positivamente correlacionadas com o comprometimento funcional em indivíduos com TB.

As investigações a respeito da associação do TB com doenças inflamatórias têm aumentado nos últimos anos, de modo a demonstrar uma não causalidade de comorbidades, tais como doenças autoimunes, infecções crônicas, doenças cardiovasculares e doenças metabólicas. No entanto, ainda não é possível identificar qual a linearidade entre essas comorbidades e o TB (Rosenblat e McIntyre, 2017; Swardfager et al., 2018).

Estudos avaliaram os efeitos anti-inflamatórios do Lítio (Li) entre outros tratamentos para TB tanto no sistema periférico quanto cerebral, sugerindo que sua ação sobre o sistema inflamatório pode contribuir para sua eficácia terapêutica (Husain et al., 2016). A interação entre o Li e o sistema imunológico é complexa, o Li demonstrou ter efeitos anti-inflamatórios com a supressão da expressão da ciclooxigenase-2, inibição da produção de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  e aumento de IL-2 e IL-10 (Nassar e Azab, 2014; Maddu e Raghavendra, 2015). Portanto, o uso prolongado de Li tem sido associado à normalização dos níveis de citocinas (van den Ameele et al., 2016). A cascata do AA tem sido alvo de estudos, podendo ser a via comum de ação de diversos estabilizadores de humor e psicofármacos utilizados no tratamento do TB, tais como Li, valproato e carbamazepina (Rao et al., 2008). Estudos também tem demonstrado possível eficácia do tratamento adjuvante de celecoxibe (CEL) no tratamento de episódios maníacos e depressivos no TB, sugerindo importante papel da cascata inflamatória (Arabzadeh et al., 2015; Valvassori et al., 2015; Mousavi et al., 2017).

## 1.5 TRATAMENTO

O tratamento do TB é complexo por se tratar de um transtorno episódico, de evolução crônica e os tratamentos agudos dependem da fase em que o paciente se encontra. O TB é um transtorno multicausal e seu tratamento ideal é realizado por uma equipe multiprofissional, tais como, psicólogos, médicos, nutricionistas, educadores físicos entre outros (Rizzo et al., 2014). A farmacoterapia tem papel de destaque no tratamento do TB e tem como objetivo o tratamento do paciente em fase aguda de episódios de mania/hipomania ou depressão levando-os a eutimia. Outro importante objetivo da farmacoterapia é o tratamento de manutenção ou profilaxia na prevenção de novos episódios de humor e remissão funcional do paciente (Vieta et al., 2011). De modo geral, ao seguir o tratamento a partir da fase do TB, pode ser de difícil manejo, pois os tratamentos que agem sobre os episódios maníacos/hipomaníacos, podem levar a episódio depressivo e o uso de antidepressivos podem causar episódios de humor maníacos/hipomaníacos (Geddes e Miklowitz, 2013).

O único fármaco estabilizador do humor aprovado para o tratamento do TB é o Li, comercializado há mais de 50 anos, sendo considerado o fármaco padrão ouro

para tratamento de pacientes com TB (López-Muñoz et al., 2018). O Li, até o momento, é o único com ação precisa em ambos os polos do humor e mostra eficácia também para comportamento suicida (Manji e Chen, 2002; Einat et al., 2003; Geddes e Miklowitz, 2013). Outros fármacos podem ser usados para o tratamento deste transtorno, como os anticonvulsivantes, alguns antipsicóticos típicos e atípicos, antidepressivos e farmacoterapias combinadas (Ketter et al., 2016). A quantidade de fármacos utilizados para o tratamento do TB podem aparentemente parecer diversos e animadores. No entanto, muitas lacunas ainda estão abertas, principalmente em se tratando das fases distintas observadas no transtorno, a grande quantidade de efeitos colaterais causadas nos pacientes, tais como problemas dermatológicos, aumento de peso, problemas sexuais, poliúria, fadiga, bradicinesia, entre outros, podendo levar a baixa adesão devido aos efeitos colaterais (Rosa et al., 2006; Cheniaux, 2011). Para um grande número de pacientes, a farmacoterapia existente não é eficaz (Zarate et al., 2006; Yatham et al., 2013). Estudos sugerem que em um ano 40% dos pacientes com TB em tratamento têm recaídas e em cinco anos o valor chega a 73%. Evidenciando que mesmo com tratamento adequado e boa adesão farmacológica os pacientes com TB têm recorrência de novos episódios de humor (Kapczinski et al., 2008; Neto e Carvalho, 2016). Episódios de humor recorrentes tem como consequência a piora da evolução do TB, maior ocorrência de novos episódios, com menores intervalos entre eles e progressiva piora no funcionamento psicossocial (Kapczinski et al., 2008). Como consequência dessa instabilidade, acarretará comorbidades diversas, baixa adesão aos medicamentos e sintomas residuais, agravando o prognóstico e elevando os custos com os serviços de saúde (Costa, 2008). A dificuldade para o desenvolvimento de novos fármacos para o TB está associada à falta de conhecimento sobre a precisa fisiopatologia desse transtorno (Lund et al., 2012).

Os relatos das propriedades anti-inflamatórias do Li começaram a surgir no início da década de 1970. Esses efeitos anti-inflamatórios do Li podem contribuir para sua eficácia terapêutica. No entanto, dados demonstrados na literatura são contraditórios sobre os efeitos do Li em marcadores pró ou anti-inflamatórios (Nassar e Azab, 2014). Um estudo de Rao et al. (2008), em roedores, avaliou a ação dos psicofármacos utilizados no tratamento do TB (Li, valproato e carbamazepina) e sugerem que a cascata de AA, assim como a diminuição da atividade de ciclo-oxigenase 2 (COX-2) e prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>) podem ser um alvo comum na ação

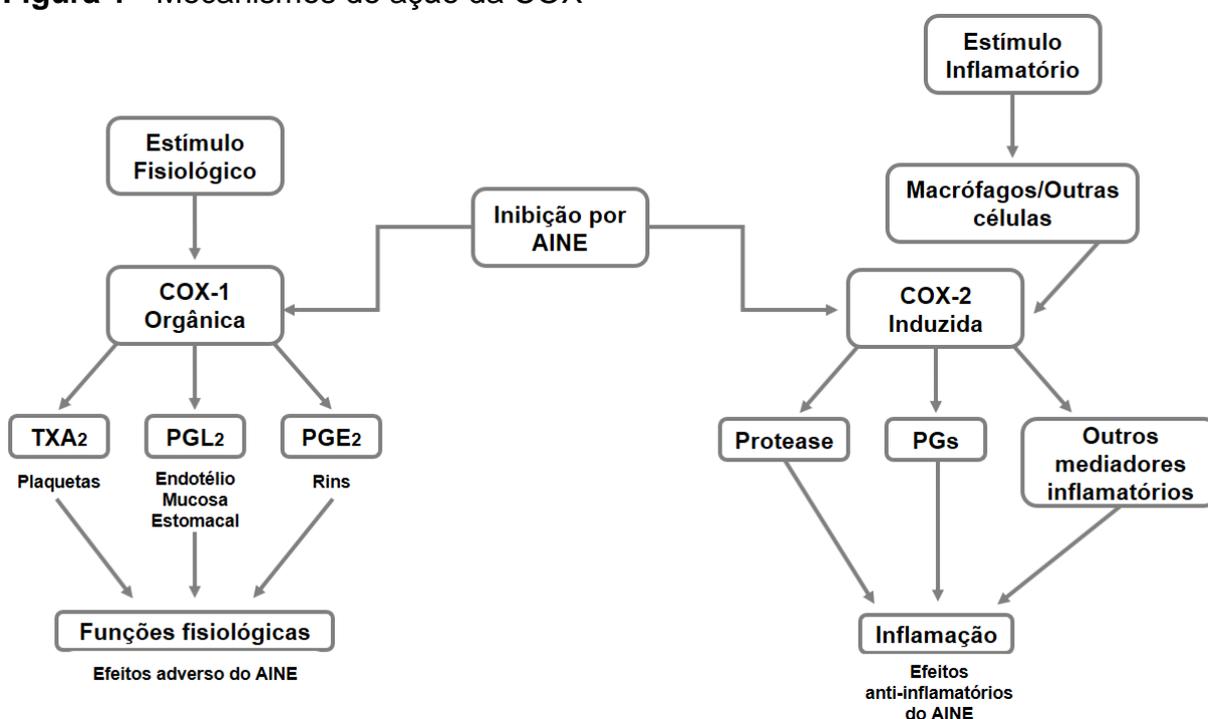
de estabilizador de humor desses fármacos. A partir das significantes alterações inflamatórias descritas no TB, terapias adjuntas com anti-inflamatórios como o CEL tem se evidenciado como promissoras. Em um estudo de Kargar e colaboradores (2014), com 25 pacientes em uso de CEL quando comparado a 23 pacientes em uso de placebo, os autores encontraram significativa diminuição nos níveis de TNF- $\alpha$ . No entanto, neste estudo não houve diferença significativa nos níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6 e proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP). Este foi o único estudo que avaliou marcadores inflamatórios no uso de CEL. Embora existam vários estudos correlacionando o TB com alterações imunológicas, os dados ainda são controversos, ressaltando a importância de novas pesquisas nessa área (Barbosa et al., 2009; Giridharan et al., 2019). Esses estudos demonstram fortes evidências da inflamação no TB levando então a novos alvos terapêuticos, como o uso de fármacos anti-inflamatórios, ressaltando o CEL e a via do AA envolvida na ação deste fármaco (Husain et al., 2016).

### 1.5.1 Celecoxibe

Os anti-inflamatórios podem ser divididos em dois grupos principais. Os anti-Inflamatórios esteroides e os anti-Inflamatórios não esteroides (AINEs) (Rang et al., 2012). Dentre os AINEs existe a classe dos coxibes que são inibidores específicos de COX-2, entre esses fármacos está o CEL (Grant et al, 2001). As isoenzimas COX catalisam a formação de prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina. As prostaglandinas são mediadores autacóides que afetam virtualmente todos os processos fisiológicos e patológicos conhecidos por meio de sua interação reversível com os receptores de membrana acoplados à proteína G (Fitzpatrick, 2004). A enzima COX possui duas principais isoformas, a COX-1 e COX-2. A COX-1 é fisiologicamente constitutiva, ou seja, age como citoprotetor gástrico, agregação plaquetária, autoregulação do fluxo sanguíneo renal e contração uterina. Em contrapartida, a COX-2 é considerada induzida, sendo ativada principalmente em situações de trauma tecidual, infecções ou ativadas por citocinas inflamatórias como IL-1 e TNF- $\alpha$ , sendo assim, responsável pela produção dos mediadores prostanoídes da inflamação. No entanto, a COX-2 estará presente fisiologicamente em algumas funções renais, no SNC e no endotélio vascular (Perazella e Tray, 2001; Yaksh et al., 2001; Rang et al., 2012) (Figura 1). Estudos sugerem a COX-3 como um *splice* de COX-1, encontrada

no SNC, no entanto, a relevância dessa isoforma ainda não está bem esclarecida (Mendes et al., 2012).

**Figura 1** - Mecanismos de ação da COX

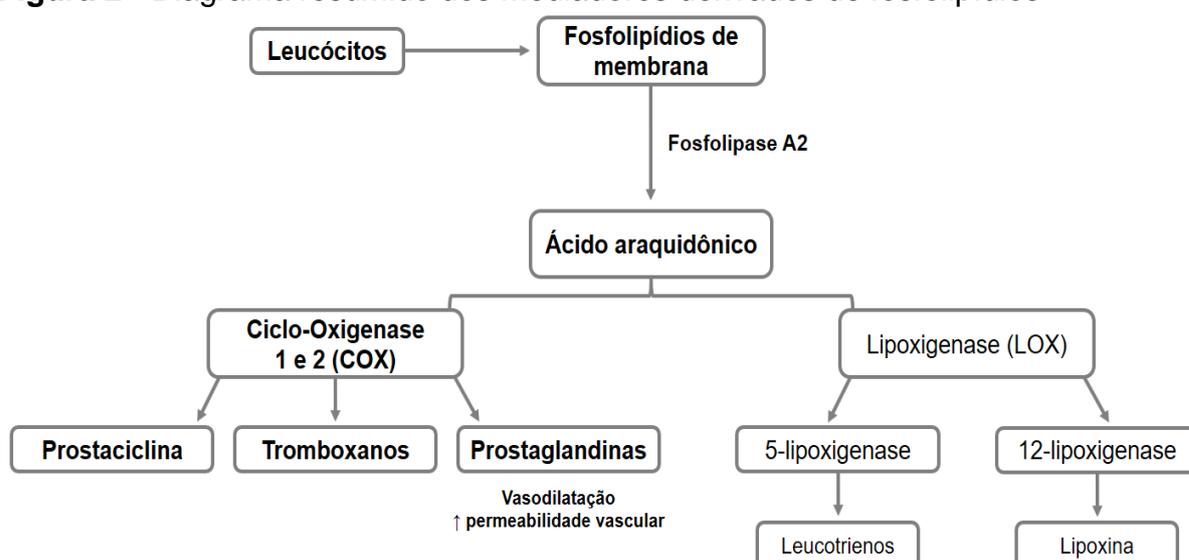


**Figura 1:** Mecanismos de ação da COX-1 e COX-2 e a inibição pelo uso de AINEs. Os AINEs possuem ação de inibição de COX-1 e COX-2. A COX-1 é constitutiva da maioria dos tecidos humanos, mas com especial relevância para a mucosa gástrica, endotélio vascular, parênquima renal e plaquetas. Já a COX-2 é uma enzima de expressão induzível por mediadores pró-inflamatórios. Assim a inibição de COX-1 tem sido apontada por a responsável pelos efeitos adversos dos AINEs e a COX-2 pelos efeitos anti-inflamatórios dos AINEs (Adaptado de Carvalho e Lemônica, 1998). COX – Ciclo-oxigenase; AINEs - anti-inflamatórios não esteroides; TXA – Tromboxano A2; PG – Prostaglandina.

As enzimas COX são clinicamente importantes porque são inibidas por diversos anti-inflamatórias (Fitzpatrick, 2004). A maioria dos AINEs tradicionais inibem tanto COX-1 quanto COX-2. É amplamente descrito que a ação anti-inflamatória dos AINEs esteja relacionada à inibição de COX-2 e, em contrapartida, os efeitos adversos sejam resultados da inibição de COX-1, principalmente pela inibição de prostanoides responsáveis pela citoproteção epitelial gástrica (Figura 1). O principal mecanismo de ação dos AINEs é a inibição da oxidação do AA pelas COXs de ácidos graxos. Os principais efeitos anti-inflamatórios dos AINEs se dão pela diminuição da prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>) e prostaciclina, levando a uma redução da vasodilatação. Os efeitos analgésicos seriam devido a diminuição de prostaglandinas em terminações nervosas nociceptivas, como a bradicinina e a 5-hidroxitriptamina. E os

efeitos antipiréticos ocorrem através da inibição de prostaglandinas ativadas por IL-1 no SNC que levariam a ativação hipotalâmica do controle de temperatura (Rang et al., 2012). Os principais eicosanoides são as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos. O principal precursor dos eicosanoides é o AA, principalmente encontrado esterificado no contingente de fosfolipídios, pela fosfolipase A2 (PLA<sub>2</sub>) por fosforilação. O AA é metabolizado pelas COXs, assim, a COX-1 e COX-2 transformam AA em prostaglandinas e tromboxanos (Rang et al., 2012) (Figura 2).

**Figura 2** - Diagrama resumido dos mediadores derivados de fosfolipídios



**Figura 2:** Diagrama resumido dos mediadores inflamatórios derivados de fosfolipídios. O ácido araquidônico (AA) é forforilado pela fosfolipase A2 (PLA<sub>2</sub>), por seguinte AA é catalisado pelas enzimas ciclo-oxigenases (COXs), formando prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclinas (Do autor, 2019).

Quando um determinado anti-inflamatório inibe especificamente a isoforma COX-2, sem qualquer intervenção na atividade de COX-1, ele é um composto chamado de coxibes. Os coxibes foram introduzidos como uma classe alternativa de fármacos AINEs de eficácia semelhante, mas com uma menor taxa de efeitos secundários do que os AINEs tradicionais (Grant et al., 2001). Atualmente no Brasil é possível encontrar dois coxibes disponíveis: o CEL e o etoricoxibe. No entanto, por mais que a inibição específica de COX-2 tenha parecido promissora no seu surgimento, é importante enfatizar a existência de recomendações para a restrição do uso dos coxibes, devido aos seus efeitos adversos, principalmente cardiovasculares. Mostrando que a inibição seletiva de COX-2 é mais complexa do que a hipótese inicialmente simplista sugerida (Rang et al., 2012).

Os principais benefícios da inibição específica de COX-2 pelos coxibes é a produção de analgesia e efeitos anti-inflamatórios comparáveis aos AINEs, mas com menos úlceras gástricas e duodenais sintomáticas e uma diminuição dos sintomas gastrintestinais (Silverstein et al., 2000). Como já dito, a inibição específica de COX-2 no surgimento dos coxibes pareceu um importante avanço para os fármacos anti-inflamatórios, pois seria possível maximizar a eficácia sem induzir toxicidade. No entanto, ao inibir COX-1 foi possível visualizar importantes efeitos adversos, pelo fato da COX-1 participar de mecanismos fisiológicos essenciais, na vasodilatação. A geração de prostanoídes pelas plaquetas ativadas desempenha um papel importante na função plaquetária e na promoção da vasoconstrição. Um importante efeito da inibição específica de COX-2 seria a inibição de coagulação via prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), e a manutenção de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) um indutor de coagulação, via COX-1, podendo levar ao aumento do risco de eventos trombóticos (Leese et al., 2000). Há evidências de que os inibidores seletivos da COX-2 afetam negativamente a função renal em pacientes de risco (Braden et al., 2004). Foi visto também risco gastrintestinais incluindo sangramento, ulceração e perfuração do estômago ou intestinos, o que pode ser fatal (Bhatt et al., 2008). Assim, seriam contraindicados a pacientes com asma, urticária ou reações de tipo alérgico e uso no contexto da cirurgia de revascularização do miocárdio (Morales 2013). Contudo, esse fármaco CEL deve ser evitado principalmente em pacientes com doença cardiovascular com insuficiência cardíaca, para cada indicação e características específicas de cada paciente a dose deve ser ajustada. Em suma, a selectividade de COX-2 levará a um desequilíbrio entre os fatores anti e pró-trómbóticos, pois leva a predominância de TXA<sub>2</sub> em relação à PGI<sub>2</sub>, levando as complicações cardiovasculares (Mendes et al., 2012).

Estudos demonstrando os possíveis benefícios do tratamento adjuvante de CEL em transtornos psiquiátricos tem surgido na última década (Husain et al., 2016; Zheng et al., 2017; Vazquez et al., 2017). Ensaio clínicos randomizados (ECR) avaliaram a possível eficácia do CEL no TB, na mania (Kargar et al., 2014; Arabzadeh et al., 2015; Kargar et al., 2015; Mousavi et al., 2017) e depressão bipolar (Nery et al., 2008). Assim, para identificar de tratamentos farmacológico novos e mais eficazes é necessário melhor conhecer as bases biológicas do TB é de extrema importância.

## 1.6 JUSTIFICATIVA

A prevalência estimada de TB entre adultos no mundo é de 1 a 3%. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que o TB foi a 46ª maior causa de incapacidade e mortalidade no mundo entre 291 doenças e causas de lesões. O TB possui altos níveis de comorbidades médicas e psiquiátricas e frequentemente leva ao comprometimento funcional e à redução da qualidade de vida, por esse motivo têm sido descritas como uma das condições médicas mais incapacitantes.

O tratamento do TB é complexo, e para um grande número de pacientes a farmacoterapia existente não é eficaz. As abordagens farmacológicas disponíveis para TB ainda são bastante limitadas em termos de eficácia, com baixas taxas de adesão, resposta e significativos efeitos colaterais. A dificuldade para o desenvolvimento de novos fármacos para o TB está associada à falta de conhecimento sobre a precisa fisiopatologia desse transtorno. Estudos têm demonstrado alterações em múltiplos sistemas biológicos, sendo a disfunção imunológica reconhecida como um mecanismo-chave na fisiopatologia e tratamento do TB. A inflamação tem ganhado destaque frente as investigações fisiopatológicas no TB. Os marcadores séricos de inflamação estão aumentados no TB e sugerem que o transtorno está associado à desregulação do sistema imunológico.

Identificar as bases biológicas do TB é de extrema importância na identificação de tratamentos novos e mais eficazes, com o objetivo final de reduzir a carga associada ao transtorno e melhorar a vida dos pacientes.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o papel da inflamação no TB, através de biomarcadores e do tratamento adjuvante de celecoxibe.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Avaliar o consumo alimentar utilizando o questionário Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional do Ministério da Saúde (SISVAN) em indivíduos com TB em comparação com controles saudáveis.

2. Avaliar a frequência de atividade física em indivíduos com TB em comparação com controles saudáveis.

3. Avaliar ritmos biológicos utilizando a escala *Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry* (BRIAN) em indivíduos com TB em comparação com controles saudáveis.

4. Avaliar os níveis da enzima COX-2 no soro de indivíduos com TB em comparação com controles saudáveis;

5. Avaliar os níveis AA no soro de indivíduos com TB em comparação com controles saudáveis;

6. Avaliar os níveis das interleucinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-33 e TNF- $\alpha$  no soro de indivíduos com TB em comparação com controles saudáveis;

7. Avaliar o efeito antimaniaco do tratamento adjunto de CEL em indivíduos com TB, através de uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho desenvolveu um estudo em duas etapas, um estudo clínico com indivíduos com TB e controles saudáveis que avaliou hábitos de vida e marcadores inflamatórios. Também foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados da eficácia do tratamento adjunto do CEL no TB em comparação com placebo.

#### 3.1 ESTUDO CLINICO

##### 3.1.1 Delineamento

O presente estudo caracteriza-se por um estudo observacional do tipo caso-controle. Seguindo as diretrizes do *Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology* (STROBE).

##### 3.1.2 Casos e controles incluídos

A amostra estudada foi composta por indivíduos adultos maiores de 18 anos, residentes na região Sul de Santa Catarina.

Considerando uma amostra pareada, foram incluídos no presente estudo uma amostra de 36 casos e 46 controles (total de 82 indivíduos)

*Casos:* foram incluídos indivíduos com TB tipo I ou tipo II.

*Controles:* foi composta por pessoas sem diagnóstico de transtorno psiquiátrico atual, pareados por idade, sexo e tabagismo.

Os casos foram recrutados nas Clínicas de Psiquiatria e de Psicologia das Clínicas Integradas da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), no Ambulatório de Psiquiatria, em Estratégias Saúde da Família (ESFs) e Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) da Prefeitura Municipal de Criciúma. Além disso, casos e controles recrutados a partir de anúncios em mídia (rádios, jornais e internet) na região da AMREC (Associação dos Municípios da Região Carbonífera), AMESC (Associação dos Municípios do Extremo Sul Catarinense) e AMUREL (Associação dos Municípios da Região Carbonífera) de Santa Catarina, Brasil.

Os grupos incluídos foram os casos com TB e controles saudáveis. Além destes, o grupo TB foi subdividido também em episódios atuais de humor, tais como: eutímia, depressivo, maníaco e misto conforme descritos na figura 3.

### **3.1.3 Critérios de inclusão e exclusão para casos e controles**

#### *3.1.3.1 Critérios de Inclusão dos Casos*

- (a) Ser acometido pelo TB tipo I, II com episódio atual maníaco, depressivo, misto ou eufímico, de acordo com o Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I (SCID-I) do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV);
- (b) Indivíduos com idade a partir de 18 anos;
- (c) Capacidade de assinar o TCLE.

#### *3.1.3.2 Critérios de Exclusão dos Casos*

- (a) Negar-se a coletar a amostra de sangue periférico;

#### *3.1.3.3 Critérios de Inclusão para Controles*

- (a) Não ser diagnosticado com transtorno psiquiátrico atual, de acordo com o SCID-I do DSM-IV;
- (b) Ter idade a partir de 18 anos;
- (c) Capacidade de assinar o TCLE.

#### *3.1.3.4 Critérios de Exclusão para Controles*

- (a) Negar-se a coletar a amostra de sangue periférico;
- (b) Estar em uso atual de psicofarmacologia.

### **3.1.4 Variáveis**

Dependente: TB

Independentes: Níveis da proteína COX-2, AA e das interleucinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-33 e TNF- $\alpha$ . Além de idade, sexo, ocupação, situação conjugal, anos de estudo, índice de massa corporal (IMC), etnia, tabagismo, comorbidades, prática de atividade física, consumo alimentar, ritmos biológicos e características do transtorno.

### 3.1.6 Instrumentos

Os indivíduos da pesquisa foram entrevistados em data pré-agendada em salas disponibilizadas no prédio das Clínicas Integradas da UNESC, podendo ser remarcada a visita caso fosse necessário repetir alguma avaliação por algum motivo justificável (extrapolação do tempo, desejo do pesquisado, esclarecimento de algum resultado de escalas). A entrevista e a aplicação das escalas foram realizados por pesquisadores da área de psicologia e psiquiatria e a coleta de sangue foi realizada por pesquisadores da área de enfermagem. Todos os pesquisadores envolvidos nesta etapa da pesquisa foram previamente treinados. Quando necessários as informações foram devidamente registradas em prontuário.

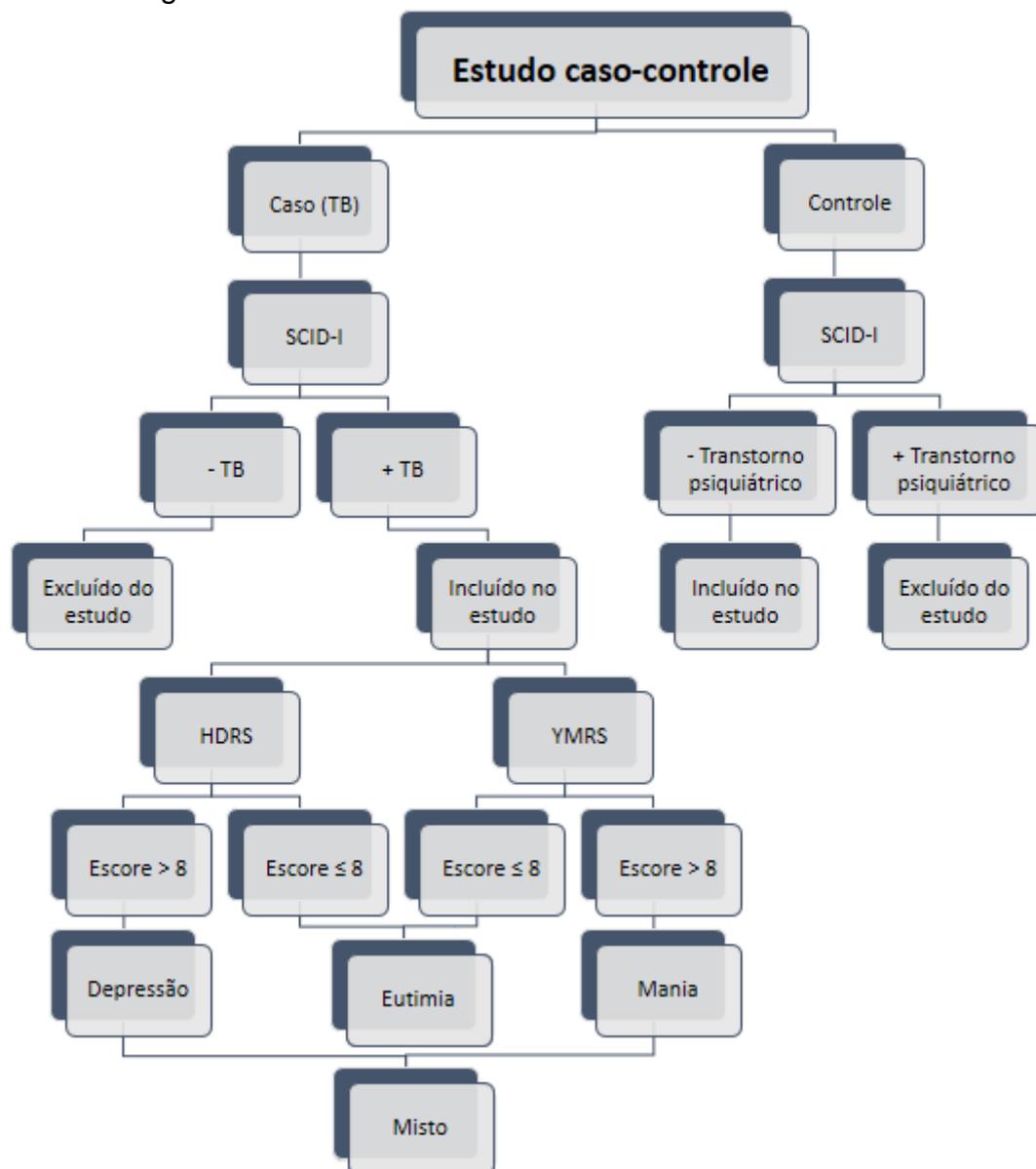
Primeiramente foi realizada a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A), a avaliação diagnóstica foi realizada através da entrevista clínica estruturada para transtornos do eixo I SCID-I do DSM-IV (Anexo A). As fases do TB foram definidas com base em escala Young para mania (do inglês *Young Mania Rating Scale* - YMRS) (Anexo B) e escala de Hamilton para depressão (do inglês *Hamilton Depression Rating Scale* - HDRS) (Anexo C). Também foi aplicado questionário complementar (Apêndice B), questões referentes a frequência da realização de atividade física (Apêndice C), o questionário SISVAN de consumo alimentar (Anexo D) e o *Biological rhythm interview of assessment in neuropsychiatry* (BRIAN) (Anexo E). Esta etapa foi realizada por profissionais de saúde mental, tais como da área de psicologia e psiquiatria, devido as necessidades de habilidades clínicas diagnósticas e manejo de possíveis intercorrências de desses voluntários.

Após a triagem, diagnóstico e aplicação das escalas, amostras de sangue foram coletadas por venopunção da região antecubital para as dosagens bioquímicas propostas. Esta etapa da pesquisa foi realizada por pesquisadores da área de

enfermagem, devido a necessidade de habilidades de coleta e manejo de materiais biológicos.

A aplicação desses instrumentos apresentados no presente estudo foram realizados nas Clínicas integradas da Universidade do Extremo Sul Catarinense em parceria por pesquisadores do Laboratório de Biomedicina Translacional, Grupo de Pesquisa em Epidemiologia e o Laboratório de Psiquiatria Translacional, Grupo de Pesquisa em TB. As análises bioquímicas foram desenvolvidas no Laboratório de Psiquiatria Translacional, Grupo de Pesquisa em TB por biólogo experiente.

**Figura 3** - Fluxograma do estudo caso-controle



**Figura 3:** Após recrutamento dos indivíduos bipolares ou controles, foi aplicada a entrevista clínica estruturada para o DSM-IV transtornos do eixo I (SCID – I), se foi positivo para TB ele foi incluído no estudo e posteriormente aplicado as escalas: Escala Young para mania (YMRS) e Escala de Hamilton para Depressão (HDRS). A partir dos resultados das escalas os indivíduos com TB foram divididos em

eutímicos, em episódio de mania, depressão ou misto. Se negativasse o diagnóstico para TB era excluído do estudo. No caso dos controles, foi aplicada a SCID-I, se positivasse para algum transtorno psiquiátrico atual, o mesmo foi excluído do estudo, foram incluídos controles sem transtorno atual de acordo com os critérios de inclusão.

As pontuações de corte utilizadas no estudo foi: YMRS > 8 como um indicativo de mania, HDRS > 8 como um indicativo de depressão, YMRS > 8 HDRS > 8 mistos e YMRS ≤ 8 HDRS ≤ 8 eutímicos. Os indivíduos foram divididos em 5 grupos como segue: TB eutímicos; TB mania; TB depressivos; TB mistos; e controles saudáveis (Figura 3).

### *3.1.6.1 Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV Transtornos do Eixo I - SCID – I*

A entrevista clínica estruturada SCID-I é um instrumento utilizado para a elaboração de diagnósticos clínicos psiquiátricos fundamentados no DSM-IV. A SCID–I é dividida em módulos que obedecem às categorias diagnósticas maiores. Os critérios diagnósticos estão presentes no próprio corpo do instrumento, promovendo a elaboração do diagnóstico conforme a entrevista progride (Del-Ben, 2001).

### *3.1.6.2 Escala Young para mania - YMRS*

A YMRS é uma das escalas de avaliação mais utilizadas para avaliar sintomas maníacos. A escala tem onze itens e é baseado no relato subjetivo do paciente, de sua condição clínica nas últimas 48 horas. Os itens são selecionados com base em descrições publicadas dos principais sintomas de mania. Foi utilizado como ponto de corte o escore 8, onde, maior que 8 considerou-se um indicativo de mania (Young et al., 1978; Vilela et al., 2005).

### *3.1.6.3 Escala de Hamilton para Depressão - HDRS*

Foi desenvolvida e elaborada por Hamilton no final da década de 50, atualmente é utilizado no mundo todo e é considerada “padrão ouro” na avaliação de sintomas depressivos. Possui 21 itens com perguntas relacionadas a humor, sentimentos, suicídio, insônia, sintomas, trabalhos e atividades, sendo mensuradas em escores. Foi utilizado como ponto de corte o escore 8, sendo maior que 8 um indicativo de humor deprimido (Neto et al., 2001).

#### 3.1.6.4 Questionário SISVAN de Consumo Alimentar

A variedade e frequência de alimentos foi avaliada com questionário SISVAN de consumo alimentar, que é um formulário do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional, um instrumento de apoio às ações de promoção da saúde que o Ministério da Saúde brasileiro oferece aos profissionais da área e aos gestores do Sistema Único de Saúde (SUS). O objetivo do formulário é possibilitar a identificação de práticas alimentares saudáveis e não saudáveis e, principalmente, viabilizar a realização da Vigilância Alimentar e Nutricional (Brasil, 2015).

#### 3.1.6.5 Avaliação da atividade física

A avaliação da atividade física foi realizada a partir de um breve questionário elaborado pelos pesquisadores, que contém quatro perguntas específicas, uma verifica se o participante faz atividade física ou não, caso a resposta fosse sim, foi questionado quanto ao tempo de realização em cada atividade, a frequência na semana e o tipo de atividade física realizada.

#### 3.1.6.6 Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN)

Para avaliação de ritmo biológico foi utilizada a escala BRIAN. Esta escala foi desenvolvida para oferecer uma medida confiável, validada e padronizada de ritmo biológico, com índices clinicamente interpretáveis por pesquisadores. Foi validada para o Brasil por Giglio e colaboradores (2009). Os 18 itens da escala são divididos em 4 áreas específicas: sono, atividades, ritmo social e padrão alimentar. Os escores vão de 1 (sem dificuldade) e 4 (grave dificuldade) para manutenção do ritmo habitual. Já os itens de 19 à 22 são questões dos ritmos predominantes para o desenvolvimento de atividades durante dia ou noite. Os escores das últimas questões vão de 1 (menor tendência) e 4 (maior tendência) de produtividade nesses turnos.

#### 3.1.7 Coleta do Material Biológico

As amostras de sangue foram coletadas após o devido consentimento dos indivíduos incluídos no presente estudo por um técnico especializado em coleta de sangue da área de enfermagem após finalizada a coleta dos dados e aplicação das

escalas por profissionais da área de saúde mental. Uma amostra de sangue periférico num volume de 5 ml foi coletada por venopunção em tubos sem anticoagulantes da região antecubital do braço direito ou esquerdo. O sangue coletado sem anticoagulante foi centrifugado a 4.000 RPM por 10 min, para extração do soro e congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$  para análises bioquímicas. A identificação nos tubos foi feita com caneta resistente à água e umidade. As amostras foram homogeneizadas em Tampão *Phosphate-buffered saline* 10x (PBS) em uma concentração de 1:10. Após a realização das análises bioquímicas, as amostras biológicas foram descartadas em resíduo infectante e o material autoclavado.

### **3.1.8 Ensaios Bioquímicos**

#### *3.1.8.1 Avaliação de Ciclo-oxigenase 2*

O Ensaio Enzima-Ligado da Imunoabsorção (ELISA) mensura quantitativamente uma proteína em amostras biológicas. Os níveis de COX-2 foram avaliados através do teste comercial kit ELISA Sigma-Aldrich (RAB1034), conforme as descrições do fabricante. Inicialmente junto ao kit ELISA encontrava-se uma placa de 96 poços revestida com anticorpo específico de captura. Padrões e amostras de soro (100 $\mu\text{l}$ /poço) do indivíduos incluídos na pesquisa foram pipetadas nesses poços, incubados por 2,5 horas e a proteína alvo presente na amostra foi ligada ao anticorpo imobilizado. Os poços foram lavados com tampão de lavagem e um anticorpo de detecção biotilado específico (100 $\mu\text{l}$ /poço) para a proteína alvo foi adicionado e incubado durante 1 hora. Após a lavagem de anticorpo biotilado não ligado, HRP-estreptavidina conjugada (100 $\mu\text{l}$ /poço) foi pipetada, ficando incubado por 45 minutos. Os poços foram lavados novamente, uma solução de substrato 3-3'-5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) (100 $\mu\text{l}$ /poço) foi adicionada aos poços, ficando incubado por 30 minutos sem presença de luz e a cor desenvolve em proporção a quantidade de proteína alvo ligada. A solução *stop* (50 $\mu\text{l}$ /poço) muda a cor de azul para amarelo, por fim, a intensidade da cor foi mensurada a 450nm.

### 3.1.8.2 Avaliação dos níveis de Ácido Araquidônico

Os níveis de AA foram avaliados através do teste comercial kit ELISA G-Biosciences (Catalog. nº IT4487), conforme as descrições do fabricante. Inicialmente junto ao kit ELISA encontra-se uma placa de 96 poços revestida com anticorpo específico de captura. Padrões e amostras de soro do indivíduos incluídos na pesquisa foram pipetados nesses poços e a proteína alvo presente na amostra é ligada ao anticorpo imobilizado. Os poços foram lavados com tampão de lavagem e um anticorpo de detecção biotilado específico (50µl/poço) para a proteína alvo foi adicionado, ficando incubado por 45 minutos. Após a lavagem de anticorpo biotilado não ligado, HRP-estreptavidina conjugada (100µl/poço) foi pipetada, ficando incubado por 45 minutos. Os poços foram lavados novamente, uma solução de substrato 3-3'-5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) (90µl/poço) foi adicionada aos poços, ficando incubado por 15-20 minutos sem presença de luz e a cor desenvolve em proporção a quantidade de proteína alvo ligada. A solução *stop* (50µl/poço) muda a cor de azul para amarelo, por fim, a intensidade da cor foi mensurada a 450nm.

### 3.1.8.3 Avaliação dos níveis de interleucinas

A quantificação de citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-33 e TNF- $\alpha$  no soro de sangue foram determinadas através do kit comercial de ensaio ELISA da marca kits DuoSet R&D Systems. Os anticorpos de captura (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-33 e TNF- $\alpha$ ) foram adicionados na placa e incubados durante 15 horas. Após a incubação as placas foram lavadas com tampão de lavagem. As amostras foram homogeneizadas em tampão PBS. Foi adicionado primeiramente o diluente (100µl/poço) durante 1 hora, logo após as placas foram lavadas com tampão de lavagem novamente e posteriormente a amostra, padrão ou controle (100µl/poço) foram acrescentados e novamente incubados por 2h a temperatura ambiente. Depois de lavadas, foi adicionado o anticorpo de detecção, que ficou incubando durante 2h. Após incubação, as placas foram lavadas e adicionou-se estreptavidina diluída em diluente, durante 20 minutos sem presença de luz. Lavou-se novamente as placas e acrescentou-se o substrato fotoreagente (TMB + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) durante 20 minutos sem presença de luz. Adicionou-se a solução *stop* para parar a reação. A densidade óptica foi lida em comprimento de onda de 540 nm.

#### 3.1.8.4 Dosagem de proteínas

As proteínas foram mensuradas de acordo com o método de Lowry et al. (1951), e albumina sérica bovina utilizada como padrão.

#### 3.1.9 Aspectos Éticos

A entrevista diagnóstica e coleta de amostra de sangue periférico foram realizadas somente após assinatura do TCLE. A presente pesquisa possui aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNESC com base na resolução nº 466 de 2012 (nº 2.928.502/2018) (Anexo F). Os nomes dos voluntários foram transformados em códigos. Só tiveram acesso aos dados da pesquisa e identificação dos participantes os pesquisadores diretamente envolvidos e o material foi mantido em armário com chave.

Após a coleta da amostra de sangue periférico, os participantes foram encaminhados ao local de tratamento de origem (ambulatórios de outras instituições ou serviço privado). Caso não estivessem em tratamento em nenhum local, foram encaminhados ao SUS, Clínicas de Psicologia e Psiquiatria da UNESC ou para atendimento privado, conforme preferência e/ou necessidade do voluntário (Apêndice D).

#### 3.1.10 Análise estatística

A análise inferencial dos dados foi realizada utilizando-se o software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 23.0.

Para averiguar a distribuição dos dados quanto à normalidade foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Dependendo do valor de  $p$  foi escolhido o teste estatístico a ser empregado, quando  $p < 0,05$  (não normalidade) utilizado o teste não paramétrico e quando  $p > 0,05$  (distribuição normal) utilizado o teste paramétrico.

Para a comparação entre os grupos TB e controles saudáveis foi utilizado o teste paramétrico T de student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico correspondente teste U de Mann-Whitney. Para as comparações de múltiplos grupos entre os episódios de humor e controle saudáveis foi utilizado o teste

paramétrico ANOVA de uma via seguido de post-hoc de Tukey ou o teste não-paramétrico correspondente H de Kruskal-Wallis seguido de post-hoc de Dunn.

Para as variáveis qualitativas utilizadas para a caracterização da amostra e para as medidas de associação foi utilizada a tabela de contingência. Após foram considerados os achados da Prova Exata de Fisher e Qui-quadrado de Person.

As correlações foram analisadas utilizando o teste de Pearson. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para analisar a força da relação entre as variáveis contínuas.

Os testes estatísticos foram realizados com um nível de significância  $\alpha = 0,05$  ( $p < 0,05$ ).

As construções de tabelas foram realizadas no Microsoft Word e as figuras no software Graph Prism 5.0.

## 3.2 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Liberati et al., 2009). O protocolo de revisão foi registrado no *International Prospective Register of Systemic Reviews* (PROSPERO) (número de registro: CRD42017067635; <http://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>) em 06 de junho de 2017 (Anexo G).

### 3.2.1 Local do estudo

A pesquisa foi desenvolvida na Universidade do Extremo Sul Catarinense no Laboratório de Biomedicina Translacional do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

### 3.2.2 Critérios para seleção dos estudos

#### 3.2.2.1 Critérios de inclusão dos estudos

O presente estudo incluiu ensaios clínicos randomizados (ECR) em pacientes com TB que usaram o tratamento adjuvante de CEL *versus* placebo.

### 3.2.2.2 Critérios de exclusão dos estudos

Foram excluídos estudos com variáveis e desenho experimental diferentes do definido, assim como estudos pré-clínicos.

### 3.2.3 Desfechos Mensurados

a) Desfechos primários: a eficácia do tratamento adjuvante de CEL na remissão do humor maníaco em TB, avaliada através da YMRS.

b) Desfechos secundários: a eficácia do tratamento adjuvante de CEL por idade, sexo, biomarcadores, sintomas depressivos e efeitos adversos em pacientes bipolares.

### 3.2.4 Métodos de busca para identificação dos estudos

A pesquisa foi realizada nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via Pubmed, Excerpta Medical Database (EMBASE), Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Biomed Central, Web of Science, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), American Psychological Association (PsycINFO), Resumos de congressos, e Grey literature (Google Acadêmico e a British Library). A pesquisa foi limitada para humanos, mas não houve restrição de idioma. Realizou-se uma busca nessas bases de dados eletrônicas para estudos publicados até fevereiro de 2019.

#### 3.2.4.1 Estratégia de busca

1. Bipolar Disorders
2. Disorder, Bipolar
3. Psychosis, Manic-Depressive
4. Psychosis, Manic Depressive
5. Manic-Depressive Psychosis
6. Manic Depressive Psychosis
7. Affective Psychosis, Bipolar

8. Bipolar Affective Psychosis
9. Psychoses, Bipolar Affective
10. Psychosis, Bipolar Affective
11. Psychoses, Manic-Depressive
12. Manic-Depressive Psychoses
13. Psychoses, Manic Depressive
14. Mania
15. Manias
16. Manic State
17. Manic States
18. State, Manic
19. States, Manic
20. Depression, Bipolar
21. Bipolar Depression
22. Manic Disorder
23. Disorder, Manic
24. Manic Disorders
25. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11  
OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR  
#21 OR #22 OR #23 OR #24
26. Celecoxib
27. Cyclooxygenase-2inhibitors
28. Cox-2 inhibitors
29. #26 OR #27 OR #28
30. #6 AND #10

### **3.2.5 Seleção dos estudos**

Após rodar as estratégias de busca os estudos foram exportados para o software Endnote para identificar os estudos duplicados e a seguir para o Covidence ([www.covidence.com](http://www.covidence.com)). Dois revisores, Daniela Vicente Bavaresco (DVB) e Tamy Colonetti (TC) analisaram de forma independente os títulos e os resumos dos estudos adquiridos pelas estratégias de busca. Os artigos potenciais para inclusão foram

separados para leitura na íntegra. Qualquer discordância foi resolvida, por um terceiro revisor, Maria Inês da Rosa (MIR), tanto para artigos em inglês como em outro idioma.

### **3.2.6 Extração de dados**

Os estudos que preencheram os critérios de inclusão tiveram seus dados extraídos por dois revisores (DVB e TC). Qualquer discordância foi resolvida, pelo terceiro revisor (MIR), tanto para artigos em inglês como em outro idioma. A extração de dados foi realizada mediante formulário de coleta. Os dois autores extraíram de forma independente os dados dos ensaios incluídos para um formulário de coleta de dados pré-concebida que incluíram as seguintes informações - Metodologia do estudo: descrição da randomização, cegamento, duração do estudo, terapêuticas principais de tratamento, duração do acompanhamento do estudo; Participantes: quantidade de participantes no estudo, idade média, seguimento no estudo; Intervenção: tipo de intervenção, doses e cronograma. Resultados: escalas aplicadas, biomarcadores analisados e eventos adversos, foram extraídos em média e desvios padrão para estimar uma diferença entre os estudos.

### **3.2.7 Análise dos dados**

Os resultados foram expressos por meio de tabelas e gráficos. As variáveis quantitativas estão apresentadas como média e desvio padrão e as qualitativas como frequência e porcentagens. A remissão dos sintomas maníacos avaliados pela escala YMRS foi passível de meta-análise, representado através de gráfico de Floresta. Para avaliação da concordância entre a elegibilidade de cada estudo e a qualidade metodológica, foi calculada a porcentagem observada de concordância através do coeficiente Kappa (k) (Deeks et al., 2001). A meta-análise foi realizada através da diferença das médias e desvio padrão dos desfechos onde se obtivermos mais de um estudo incluído para aquele desfecho com intervalo de confiança de 95%, através do Software Review Manager (RevMan) versão 5.3 (The Nordic Cochrane Center).

A heterogeneidade do estudo foi determinada usando a estatística  $I^2$  (Deeks et al., 2001) e os valores de P do teste  $\chi^2$ .

### **3.2.8 Avaliação da qualidade e risco de viés**

Para o risco de viés, dois revisores, DVB e TC, realizaram considerando as seguintes categorias propostas pela Cochrane Collaboration: Geração de sequência aleatória (viés de seleção); Ocultação de alocação (viés de seleção); Cegamento dos participantes e do pessoal (viés de desempenho); Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção); Dados de resultados incompletos (viés de atrito); e Relatórios seletivos (viés de relatório) usando o Review Manager (RevMan).

### **3.2.9 Avaliação do Qualidade da Evidência**

Para a avaliação das evidências produzidas nesta revisão sistemática foi utilizado a abordagem GRADE, utilizando métodos e recomendações descritos na Seção 8.5 e no Capítulo 12 do Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas de Intervenções usando o software GRADEpro (GRADE, 2015). Avaliação da evidência: Desenho do estudo; Risco de viés; Inconsistência e imprecisão; Viés de publicação; Tamanho e tendência no efeito de cada estudo.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 ESTUDO CLÍNICO

O presente estudo incluiu 36 casos com TB e 46 controles saudáveis. As características da amostra do estudo estão descritas na Tabela 1. Os grupos foram pareados quanto à idade, sexo e tabagismo. A amostra foi composta, em sua maioria, por mulheres (TB= 80,6%; Controle= 78,3%). Não houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis: anos de estudo, situação conjugal, índice de massa corporal, histórico familiar de transtorno psiquiátrico e comorbidades. A variável ocupação foi estatisticamente diferente entre os grupos, sendo que os controles em sua maioria possuem atividades laborais remuneradas (58,7%), enquanto os bipolares apesar de também possuírem em sua maioria atividades laborais remuneradas (41,7%), tiveram mais casos de indivíduos sem ocupação (13,9%), em auxílio doença (5,6%) e aposentadoria por invalidez (8,3%) comparados aos controles. Quando questionados em relação a realização da prática de atividade física o grupo controle apresentou 25 indivíduos praticantes frequentes *versus* 10 indivíduos no grupo TB ( $p= 0,024$ ). Dentre os que praticavam atividades físicas, não houve diferença quanto a tempo, intensidade e frequência entre os grupos. Foi observado diferenças significativas nas escalas de humor HDRS ( $t= 10,54$ ,  $df= 39$ ,  $p> 0,001$ ) e YMRS ( $Z= -5,11$ ,  $p> 0,001$ ). Indicando a presença de humor deprimido em 26 (72,2%) e 3 bipolares em episódio misto (8,3%) de acordo com a Tabela 2.

**Tabela 1** - Características dos indivíduos incluídos na pesquisa

Variável	Grupo		Valor de p
	Bipolar (n =36) n(%)	Controle (n = 46) n(%)	
<i>Sexo</i>			
Homens,	7(19,4)	10(21,7)	1,000 <sup>a</sup>
Mulheres	29(80,6)	36(78,3)	
<i>Idade, média±DP</i>	41,55±12,76	37,62±13,45	0,184 <sup>c</sup>
<i>Ocupação</i>			
Estudante	5(13,9)	10(21,7)	
Com ocupação	15(41,7)	27(58,7)	
Sem ocupação (não aposentado)	5(13,9)	2(4,3)	0,032 <sup>b*</sup>
Dona de casa	6(16,7)	4(8,7)	
Auxilio doença	2(5,6)	0(0,0)	
Aposentado invalidez	3(8,3)	0(0,0)	
Aposentado tempo de serviço	0(0,0)	3(6,5)	
<i>Anos de estudo, MDN(IQR)</i>	12,50(9,25-16,00)	15,00(11,00-20,00)	0,069 <sup>d</sup>
<i>Situação conjugal</i>			
Solteiro	10(27,8)	17(37,0)	
Casado ou companheiro fixo	20(55,6)	25(54,3)	0,225 <sup>b</sup>
Separado ou divorciado	3(8,3)	4(8,7)	
Viúvo	3(8,3)	0(0,0)	
<i>Índice de massa corporal, média±DP</i>	27,34±7,38	26,12±7,26	0,458 <sup>c</sup>
<i>Histórico familiar transtorno psiquiátrico</i>			
Sim	24(66,7)	24(52,2)	0,259 <sup>a</sup>
Não	12(33,3)	22(47,8)	
<i>Escore HDRS, média±DP</i>	15,97±8,26	3,67±4,37	> 0,001 <sup>c*</sup>
<i>Escore YMRS, MDN(IQR)</i>	2,50(0,00-6,50)	0,00(0,00-0,00)	> 0,001 <sup>d*</sup>

<i>Tabagismo atual</i>			
Sim	11(30,6)	8(17,4)	0,193 <sup>a</sup>
Não	25(69,4)	38(82,6)	
<i>Quantidade de cigarros, média±DP</i>	13,11±8,47	9,37±6,02	0,308 <sup>c</sup>
<i>Tabagismo passado</i>			
Sim	14(38,9)	12(26,1)	0,240 <sup>a</sup>
Não	22(61,1)	34(73,9)	
<i>Tempo tabagismo passado, média±DP</i>	21,75±14,85	20,58±14,34	0,847 <sup>c</sup>
<i>Atividade física</i>			
Sim	10(27,8)	25(54,3)	0,024 <sup>a*</sup>
Não	26(72,2)	21(45,7)	
<i>Tempo atividade física (semanas), média±DP</i>	45,90±60,11	27,38±33,21	0,377 <sup>c</sup>
<i>Intensidade atividade física (minutos), MDN(IQR)</i>	75,00(55,00-90,00)	60,00(1,15-60,00)	0,066 <sup>d</sup>
<i>Frequência atividade física (dias na semana), MDN(IQR)</i>	4,50(2,75-7,00)	3,00(2,00-4,00)	0,082 <sup>d</sup>
<i>Comorbidades</i>			
Enxaqueca	12(33,3)	15(32,6)	1,000 <sup>a</sup>
Alterações respiratórias	5(13,9)	8(17,4)	0,453 <sup>a</sup>
Diabetes	5(13,9)	2(4,3)	0,231 <sup>a</sup>
Hipotireoidismo	4(11,1)	3(6,5)	0,694 <sup>a</sup>
Hipertireoidismo	1(2,8)	1(2,2)	1,000 <sup>a</sup>

**Tabela 1:** DP = desvio padrão; MDN = mediana; IQR = intervalo interquartil; HDRS = Hamilton Depression Rating Scale; YMRS = Young Mania Rating Scale. <sup>a</sup>Teste exato de Fisher, os dados estão expressos em frequência e porcentagem. <sup>b</sup>Teste de Qui-quadrado de Pearson, os dados estão expressos em frequência e porcentagem. <sup>c</sup>Teste t de Student para amostras independentes, os dados estão expressos em média ± desvio padrão. <sup>d</sup>Teste não-paramétrico U de Mann-Whitney, os dados estão expressos em mediana e intervalo interquartil. \*Diferença entre bipolares versus controles, p < 0,05 considerada significativa.

Na Tabela 2 estão descritas as características clínicas dos indivíduos com TB. A média de tempo de transtorno foi de  $13,57 \pm 8,92$ , a idade média do primeiro episódio foi de  $26,80 \pm 9,8$ . Sendo os primeiros episódios em sua maioria maníacos (61,1%), seguido de depressivo (22,2%). A maioria dos indivíduos bipolares são diagnosticados com TB tipo I (83,3%). As medicações de uso atual são em sua maioria antidepressivos, antipsicóticos benzodiazepínicos, anticonvulsivante e Li. É importante enfatizar que o mesmo indivíduo pode fazer o uso de múltiplos medicamentos.

**Tabela 2 – Características clínicas do grupo com TB**

<b>Variáveis</b>	
(n= 36)	n(%)
<i>Episódio atual</i>	
Eutimia	7(19,4)
Depressivo	26(72,2)
Mania	0(0)
Misto	3(8,3)
<i>Tipo de transtorno</i>	
Tipo I	30(83,3)
Tipo II	5(13,9)
Ciclotímico	1(2,8)
<i>Tempo de transtorno, média±DP</i>	13,57±8,92
<i>Primeiro episódio</i>	
Depressivo	8(22,2)
Maníaco	22(61,1)
Misto	6(16,7)
<i>Idade primeiro episódio, média±DP</i>	26,80±9,8
<i>Medicações atuais</i>	
Lítio	11(30,6)
Anticonvulsivantes	11(30,6)
Antidepressivos	19(52,8)
Antipsicóticos	16(44,4)
Benzodiazepínicos	15(41,7)
Anticolinérgico	1(2,8)

**Tabela 2:** DP = desvio padrão. As variáveis qualitativas estão expressas em frequência e porcentagem. As variáveis quantitativas estão expressas em média ± desvio padrão.

A Tabela 3 apresenta os resultados do questionário SISVAN de consumo alimentar, em que os valores vão de zero à sete dias da última semana. Os resultados demonstraram diferença significativa no consumo de alimentos, tais como: saladas

cruas ( $Z = -4,259$ ,  $p > 0,001$ ), legumes e verduras cozidas ( $Z = -3,487$ ,  $p > 0,001$ ), frutas ( $Z = -3,014$ ,  $p = 0,003$ ) e feijões ( $Z = -2,499$ ,  $p = 0,012$ ), sendo maior o consumo pelos controles quando comparados aos casos. Não houve diferença no consumo de alimentos como: leite e iogurtes, alimentos fritos, hambúrgueres e embutidos, bolachas e refrigerantes.

A Tabela 4 apresenta os resultados da escala BRIAN de ritmos biológicos. Os resultados das seguintes variáveis demonstraram diferença significativa nos domínios de sono ( $t = 7,34$ ,  $df = 80$ ,  $p > 0,001$ ), atividades ( $t = 8,66$ ,  $df = 80$ ,  $p > 0,001$ ), ritmo social ( $t = 7,24$ ,  $df = 80$ ,  $p > 0,001$ ), padrão alimentar ( $t = 7,17$ ,  $df = 80$ ,  $p > 0,001$ ) e no escore total ( $t = 10,13$ ,  $df = 80$ ,  $p > 0,001$ ), sendo os resultados com maior escore encontrados no grupo dos casos, indicando maior dificuldade para manutenção do ritmo habitual. Já em relação aos turnos de ritmos predominantes, o grupo TB apresentou maior tendência a desenvolver atividades noturnas ( $t = 3,648$ ,  $df = 79$ ,  $p = 0,001$ ). Não houve diferença no resultado de atividades diurnas.

**Tabela 3** - Consumo alimentar do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional do Ministério da Saúde (Dias por semana) dos indivíduos incluídos na pesquisa

Alimentos	Grupo		Valor de p
	Bipolar (n =36) MDN(IQR)	Controle (n = 46) MDN(IQR)	
Saladas cruas	2(0-3)	7(3-7)	>0,001*
Legumes e verduras cozidas	2(0-4)	4,5(2,75-7)	>0,001*
Frutas frescas ou salada de frutas	2(0-7)	6(2-7)	0,003*
Feijão	2(1-5)	5(2-7)	0,012*
Leite ou iogurte	4(0-7)	4,5(0-7)	0,895
Batata frita, salgados fritos	1(0-1)	0,5(0-2)	0,821
Hambúrguer e embutidos	0(0-2)	0,5(0-1)	0,716
Bolachas salgadas ou salgadinhos de pacote	1(0-4)	1(0-3,25)	0,603
Bolachas doces ou recheadas, doces, balas e chocolates	1(0-6)	1(0-3)	0,837
Refrigerantes	0(0-3)	0(0-1)	0,486

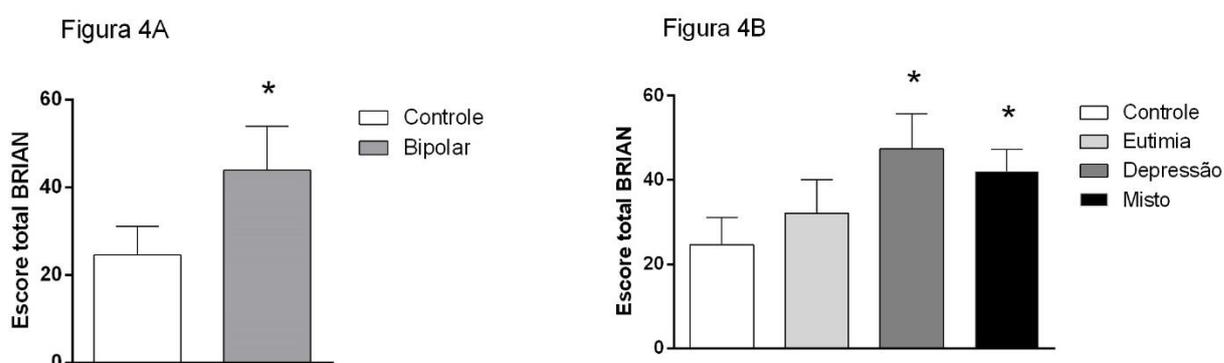
**Tabela 3:** MDN = mediana; IQR = intervalo interquartil, \*Diferença entre bipolares *versus* controles,  $p < 0,05$  considerada significativa avaliados através do teste não-paramétrico U de Mann-Whitney, os dados estão expressos em mediana e intervalo interquartil.

**Tabela 4** - Avaliação de ritmos biológicos através da *Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry* (BRIAN) dos indivíduos incluídos na pesquisa

BRIAN	Grupo		Valor de p
	Bipolar (n =36) média±DP	Controle (n = 46) média±DP	
Escore total	43,97±9,93	24,63±6,45	>0,001*
Sono	12,81±3,82	7,28±2,71	>0,001*
Atividades	12,47±3,71	6,57±1,94	>0,001*
Social	8,94±2,61	5,33±1,67	>0,001*
Alimentação	9,75±3,23	5,46±1,78	>0,001*
Ritmo predominante/noite	7,17±2,97	4,96±2,34	0,001*
Ritmo predominante/dia	2,17±1,18	4,67±14,26	0,241

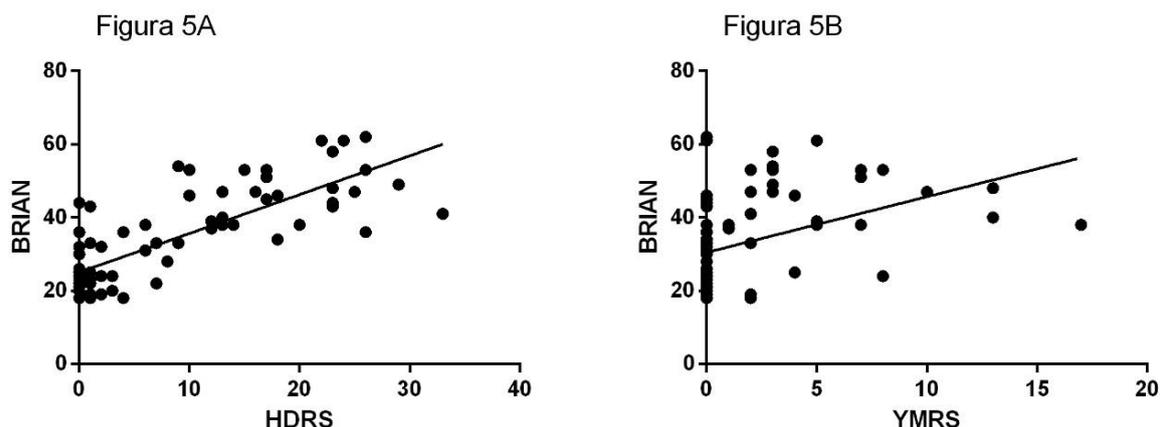
**Tabela 4:** DP = desvio padrão; \*Teste t de Student para amostras independentes, os dados estão expressos em média ± desvio padrão. Diferença entre bipolares *versus* controles,  $p < 0,05$  considerada significativa.

Os resultados da Figura 4 apresentam os escores totais da escala BRIAN. A Figura 4A apresenta os resultados das comparações dos indivíduos com TB em comparação com grupo controle, onde o escore está significativamente aumentado no grupo TB ( $t= 10,13$ ,  $df= 80$ ,  $p > 0,001$ ). Comparando os indivíduos TB em episódios eutímicos ( $32,14 \pm 7,93$ ), depressivos ( $47,38 \pm 8,31$ ) e misto ( $42,00 \pm 5,29$ ) com o grupo controle ( $24,63 \pm 6,45$ ) na Figura 4B os resultados apresentaram diferença estatisticamente significativas a partir do teste ANOVA de uma via ( $F_{3, 81} = 57,066$ ,  $p < 0,001$ ), seguido de post-hoc de Tukey com diferença entre os grupos controle e TB depressivo ( $p > 0,001$ ) e controle e TB misto ( $p = 0,001$ ).



**Figura 4** - Escala BRIAN. Os escores totais da Escala BRIAN estão expressos por média e desvio padrão. Comparado grupo TB com grupo controle (A). \*Diferença entre bipolares vs controles sem transtornos psiquiátricos,  $p < 0,05$  foram consideradas estatisticamente significativas a partir do teste T para amostras Independentes. Comparando os indivíduos TB em episódios eutímicos, depressivos e misto com o grupo controle (B). Os resultados são expressos como média±DP. \*Diferença entre bipolares em episódio eutímico, depressivo, misto vs controles sem transtornos psiquiátricos  $p < 0,05$  foram consideradas estatisticamente significativas a partir do teste ANOVA de uma via seguido do post-hoc de Tukey.

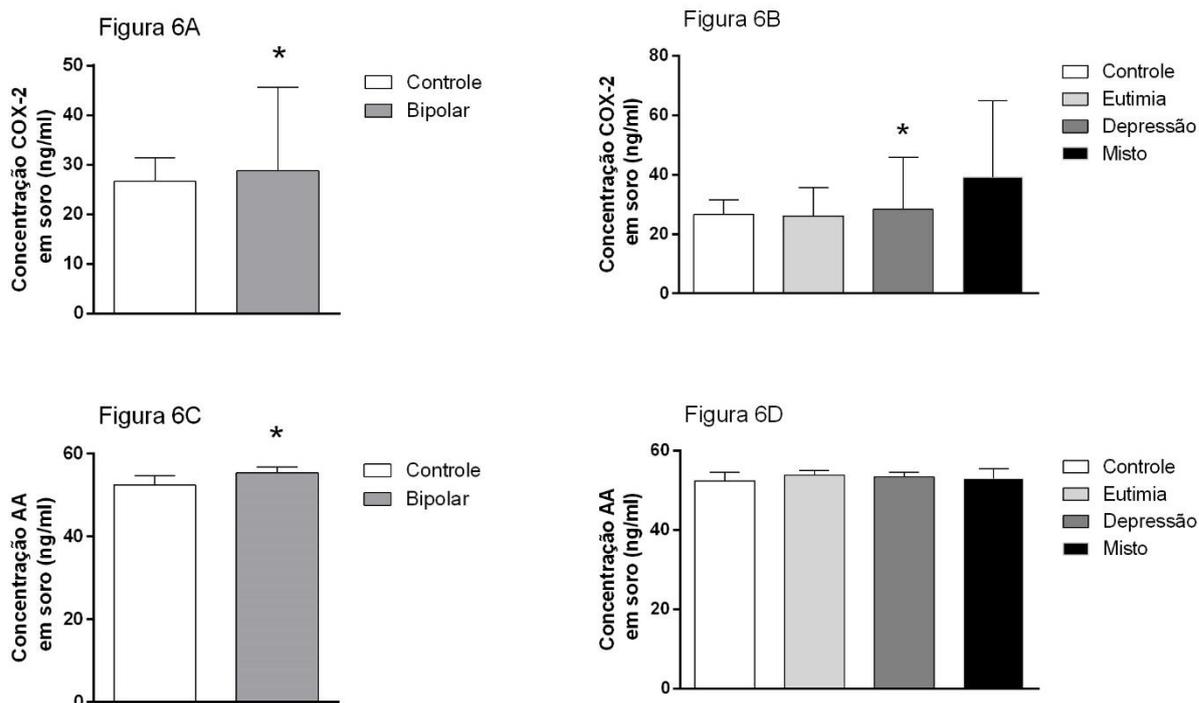
Foi analisada a correlação entre o escore da escala BRIAN com o escore da escala HDRS (Figura 5A) e o escore da escala YMRS (Figura 5B). A escala BRIAN teve correlação positiva com a escala HDRS ( $n= 82$ ;  $r^2= 0,79$ ;  $p < 0,001$ ) considerada forte. A escala BRIAN mostrou correlação com a escala YMRS ( $n= 82$ ;  $r^2= 0,41$ ;  $p < 0,001$ ) considerada moderada.



**Figura 5** - Correlação da escala BRIAN e escalas de humor. Correlação entre os escores da escala BRIAN e HDRS (A), da escala BRIAN com YMRS (B). Os resultados foram avaliados utilizando o teste de correlação de Pearson.

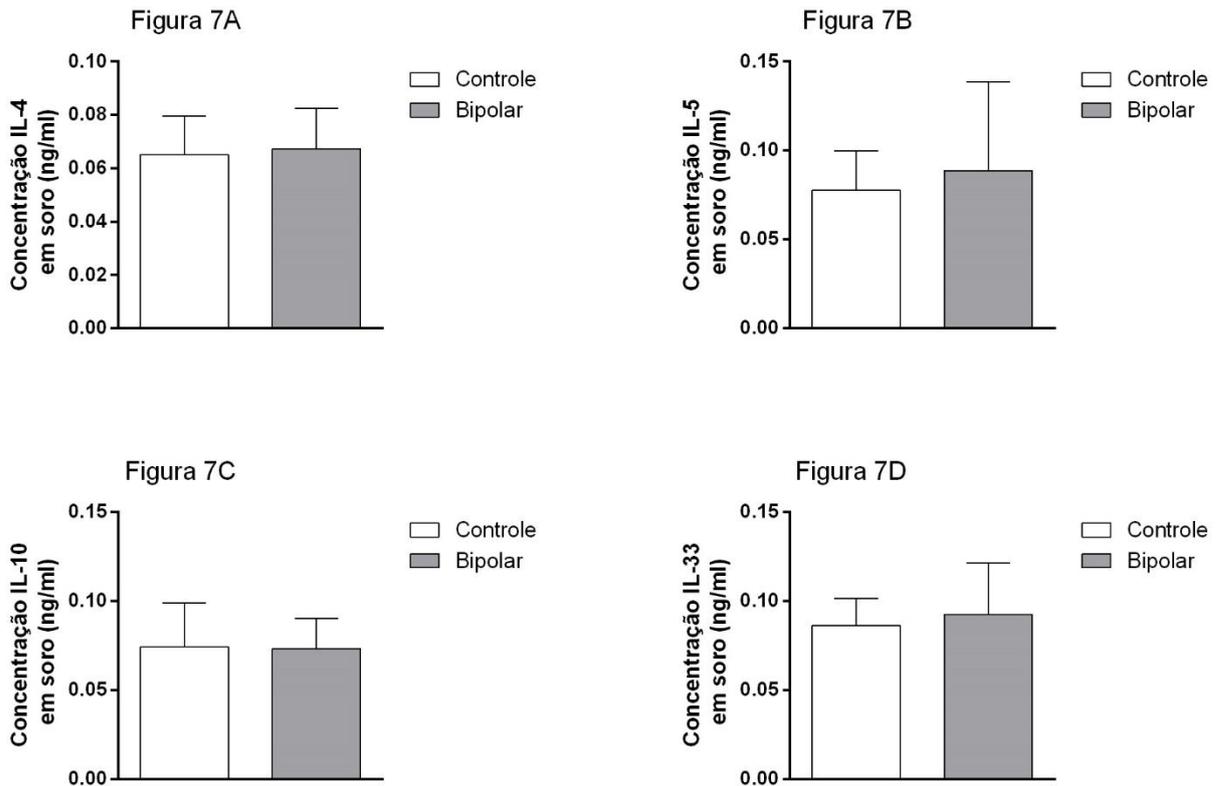
Os resultados da enzima COX-2 estão na Figura 6 e na Tabela 5. A Figura 6A apresenta os resultados das comparações dos indivíduos com TB em comparação com grupo controle, onde os níveis estão aumentados significativamente no grupo TB ( $Z = -3,068$ ,  $p = 0,002$ ). Comparando os indivíduos TB em episódios eutímicos ( $26,12 \pm 9,48$ ), depressivos ( $28,29 \pm 17,46$ ) e misto ( $39,19 \pm 25,71$ ) com o grupo controle ( $28,38 \pm 6,25$ ) na Figura 6B os resultados apresentaram diferença estatisticamente significativas a partir do teste de Kruskal-Wallis de amostras independentes ( $p = 0,011$ ), seguido de post-hoc de Dunn com diferença entre os grupos TB depressivo e controles ( $p = 0,046$ ).

Os resultados dos níveis de AA estão na Figura 6 e na Tabela 5. A Figura 6C apresenta os resultados das comparações dos indivíduos com TB em comparação com grupo controle, onde os níveis estão aumentados significativamente no grupo TB ( $Z = -2,175$ ,  $p = 0,030$ ). Comparando os indivíduos TB em episódios eutímicos ( $53,97 \pm 1,15$ ), depressivos ( $53,41 \pm 1,26$ ) e misto ( $52,96 \pm 2,59$ ) com o grupo controle ( $52,47 \pm 2,22$ ) na Figura 6D os resultados não apresentaram diferença estatisticamente significativas a partir do teste de Kruskal-Wallis de amostras independentes.



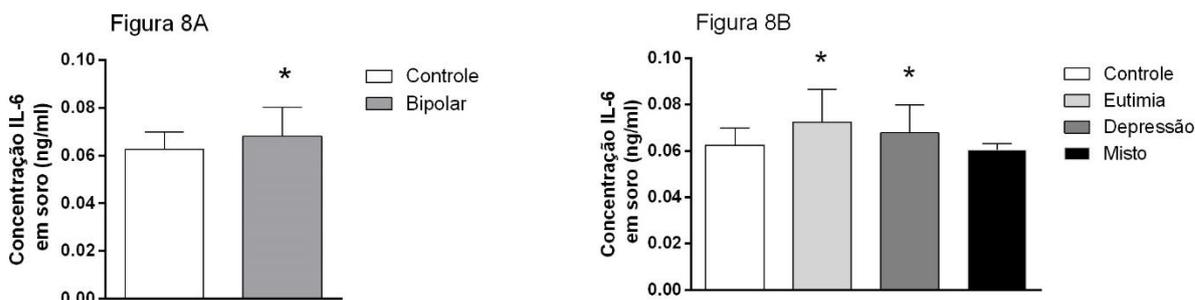
**Figura 6 – (A-B) Níveis de COX-2 em soro de sangue periférico. Comparando grupo TB com grupo controle (A). \*Diferença entre bipolares vs controles sem transtornos psiquiátricos,  $p < 0,05$  foram consideradas estatisticamente significativas a partir do teste U de Mann-Whitney. Comparando os indivíduos TB em episódios eutímicos, depressivos e misto com o grupo controle (B). \*Diferença entre bipolares em episódio eutímico, depressivo, misto vs controles sem transtornos psiquiátricos  $p < 0,05$  foram consideradas estatisticamente significativas a partir do teste H de Kruskal-Wallis de amostras independentes seguido do post-hoc de Dunn. (C-D) Níveis de AA em soro de sangue periférico. Comparando grupo TB com grupo controle (C). \*Diferença entre bipolares vs controles sem transtornos psiquiátricos,  $p < 0,05$  foram consideradas estatisticamente significativas a partir do teste U de Mann-Whitney. Comparando os indivíduos TB em episódios eutímicos, depressivos e misto com o grupo controle (D). Os resultados são expressos como média±DP. \*Diferença entre bipolares em episódio eutímico, depressivo, misto vs controles sem transtornos psiquiátricos  $p < 0,05$  foram consideradas estatisticamente significativas a partir do teste H de Kruskal-Wallis de amostras independentes. Os resultados são expressos como média±DP.**

Os resultados dos níveis das interleucinas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-33 estão demonstradas na Figura 7 e na Tabela 5, onde não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos TB e controles sem transtornos psiquiátricos.



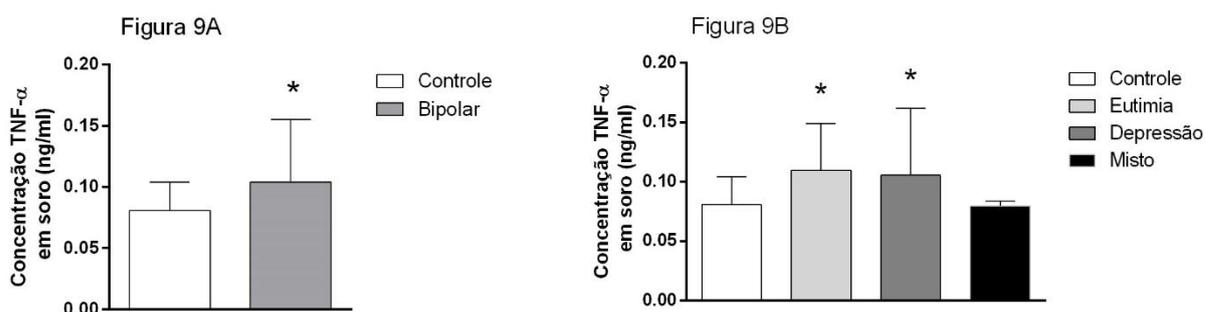
**Figura 7** - Os níveis de IL-4 (A), IL-5 (B), IL-10 (C), IL-33 (D) em soro de sangue periférico. \*Diferença entre bipolares vs controles sem transtornos psiquiátricos,  $p < 0,05$  foram consideradas estatisticamente significativas a partir do teste U de Mann-Whitney.

O resultado da IL-6 está na Figura 8 e na Tabela 5. A Figura 8A apresenta os resultados das comparações dos grupos TB em comparação com grupo controles, onde os níveis estão aumentados significativamente no grupo TB ( $Z = -2,431$ ,  $p = 0,015$ ). Comparando os indivíduos TB em episódio eutímico ( $0,0724 \pm 0,014$ ), depressivo ( $0,0678 \pm 0,0127$ ) e misto ( $0,0605 \pm 0,0027$ ) com o grupo controle ( $0,0625 \pm 0,0073$ ) na Figura 8B os resultados apresentaram diferença estatisticamente significativa a partir do teste de Kruskal-Wallis de amostras independentes ( $p = 0,036$ ), seguido de post-hoc de Dunn com diferença entre os grupos TB eutímia e controles ( $p = 0,028$ ) e grupos TB depressivo e controles ( $p = 0,028$ ).



**Figura 8** - Os níveis de IL-6 em soro de sangue periférico. Comparado grupo TB com grupo controle (A). \*Diferença entre bipolares vs controles sem transtornos psiquiátricos,  $p < 0,05$  foram consideradas estatisticamente significativas a partir do teste U de Mann-Whitney. Comparando os indivíduos TB em episódios eutímicos, depressivos e misto com o grupo controle (B). Os resultados são expressos como média±DP. \*Diferença entre bipolares em episódio eutímico, depressivo, misto vs controles sem transtornos psiquiátricos  $p < 0,05$  foram consideradas estatisticamente significativas a partir do teste H de Kruskal-Wallis de amostras independentes seguido do post-hoc de Dunn.

Os resultados do TNF- $\alpha$  estão na Figura 9 e na Tabela 5. A Figura 9A apresenta os resultados das comparações dos indivíduos com TB em comparação com grupo controle, onde os níveis estão aumentados significativamente no grupo TB ( $Z = -2,988$ ,  $p = 0,003$ ). Comparando os indivíduos TB em episódio eutímico ( $0,110 \pm 0,392$ ), depressivo ( $0,105 \pm 0,0565$ ) e misto ( $0,0799 \pm 0,0038$ ) com o grupo controle ( $0,0808 \pm 0,0232$ ) na Figura 9B os resultados apresentaram diferença estatisticamente significativa a partir do teste de Kruskal-Wallis de amostras independentes ( $p = 0,013$ ), seguido de post-hoc de Dunn com diferença entre os grupos TB eutímia e controles ( $p = 0,006$ ) e grupos TB depressivo e controles ( $p = 0,015$ ).



**Figura 9** - Os níveis de TNF- $\alpha$  em soro de sangue periférico. Comparado grupo TB com grupo controle (A). \*Diferença entre bipolares vs controles sem transtornos psiquiátricos,  $p < 0,05$  foram consideradas estatisticamente significativas a partir do teste U de Mann-Whitney. Comparando os indivíduos TB em episódios eutímicos, depressivos e misto com o grupo controle (B). Os resultados são expressos como média±DP. \*Diferença entre bipolares em episódio eutímico, depressivo, misto vs controles sem transtornos psiquiátricos  $p < 0,05$  foram consideradas estatisticamente significativas a partir do teste H de Kruskal-Wallis de amostras independentes seguido do post-hoc de Dunn.

Para melhor compreensão os resultados das análises bioquímicas, os dados estão apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5** - Avaliação dos níveis dos marcadores inflamatórios dos indivíduos incluídos na pesquisa

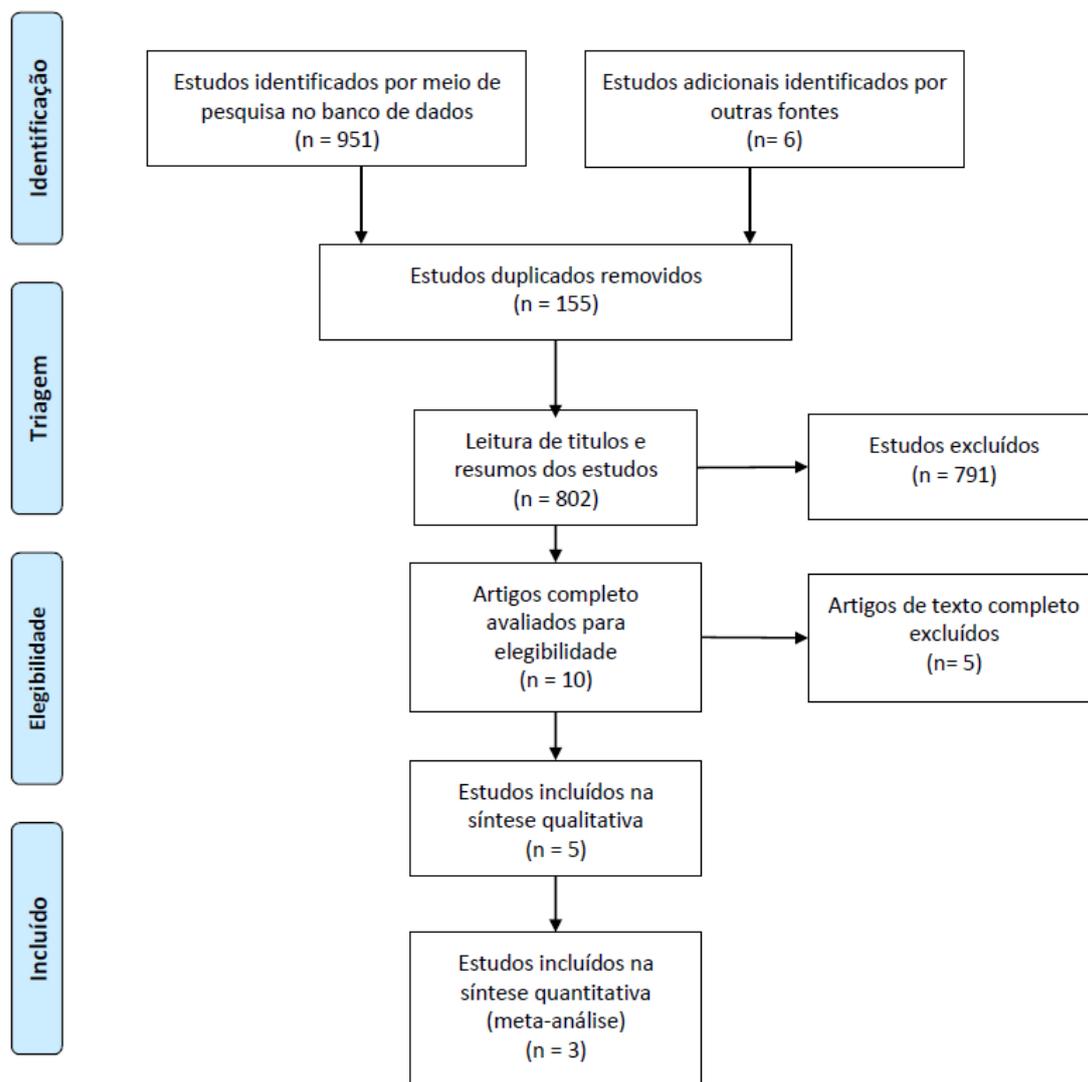
Análises bioquímicas	Grupo		Valor de p
	Bipolar (n =36) média±DP	Controle (n = 46) média±DP	
Níveis COX-2	28,77±16,789	28,38±6,255	0,002*
Níveis AA	53,49±1,362	52,47±2,217	0,030*
Níveis IL-4	0,0673±0,0152	0,0652±0,0144	0,609
Níveis IL-5	0,0886±0,0499	0,0776±0,0223	0,389
Níveis IL-10	0,0733±0,0170	0,0742±0,0247	0,376
Níveis IL-33	0,0924±0,0289	0,0862±0,0153	0,959
Níveis IL-6	0,0681±0,0122	0,0625±0,0073	0,015*
Níveis TNF- $\alpha$	0,104±0,0510	0,0808±0,0232	0,003*

**Tabela 5:** DP = desvio padrão. \*Diferença entre bipolares vs controles,  $p < 0,05$  considerada significativa avaliados através do teste não-paramétrico U de Mann-Whitney, os dados estão expressos em mediana e intervalo interquartil.

## 4.2 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

A pesquisa inicial nas bases de dados identificou 802 artigos potencialmente relevantes. Foram excluídos 791 estudos após a revisão dos títulos e resumos no Covidence. Dez artigos foram lidos na íntegra; cinco foram excluídos após leitura detalhada, esses artigos excluídos apresentaram desenhos de estudos e resultados diferentes. Cinco estudos primários, publicados a partir de 2008 a 2017, envolvendo 197 pacientes, preencheram os critérios de inclusão (Nery et al., 2008; Kargar et al., 2014; Arabzadeh et al., 2015; Kargar et al., 2015; Mousavi et al., 2017). No entanto, apenas três estudos apresentaram dados passíveis de meta-análise quanto a escala YMRS (Arabzadeh et al., 2015; Kargar et al., 2015; Mousavi et al., 2017). O estudo de Kargar e colegas (2014) analisou marcadores inflamatórios no sangue de pacientes bipolares, enquanto Nery e colaboradores (2008) incluíram pacientes com TB em episódio depressivo e utilizou a escala HDRS. O processo de seleção do estudo está apresentado na Figura 10.

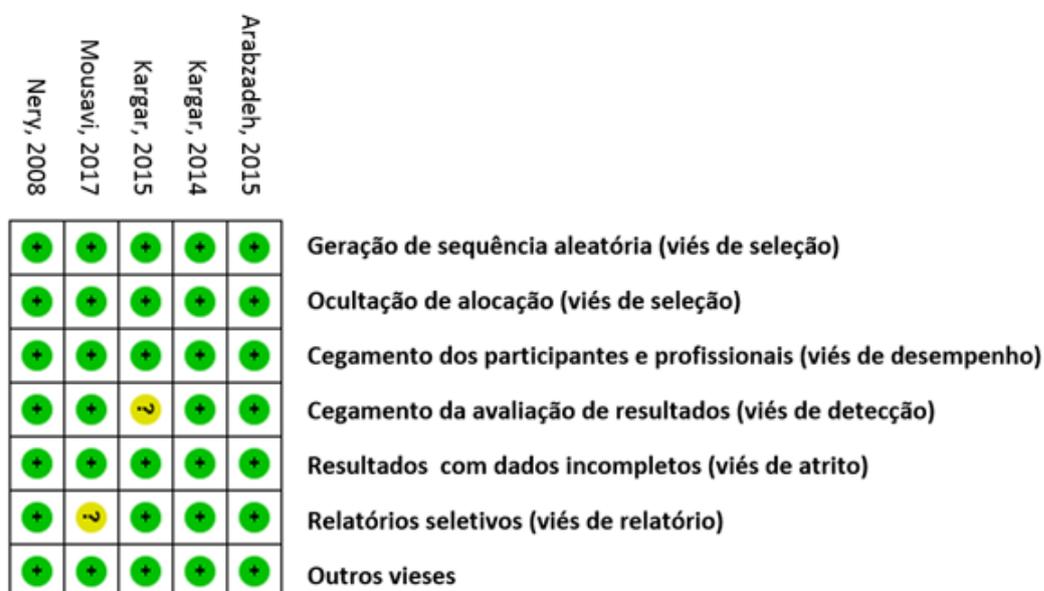
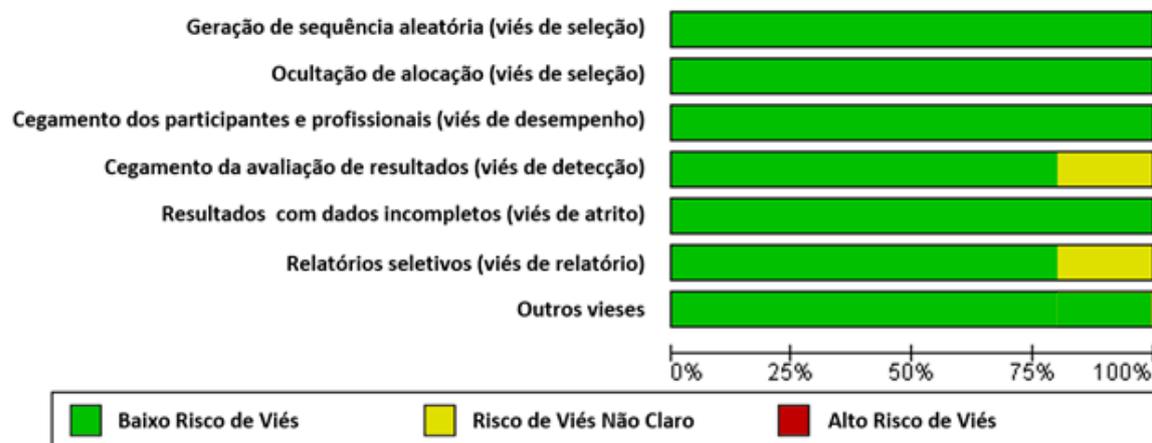
**Figura 10 - Fluxograma da estratégia de busca**



**Figura 10 - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA).**

A avaliação da qualidade dos estudos e risco de viés foi criticamente realizada. Os estudos de Nery et al. (2008), Kargar et al. (2014) e Arabzadeh et al. (2015) foram considerados com baixo risco de viés, tendo assim uma boa qualidade metodológica. No entanto, o estudo de Kargar et al. (2015) apresentou risco de viés não claro no item cegamento da avaliação de resultado, pela falta de descrição deste item no artigo analisado. Já o artigo de Mousavi et al. (2017) demonstrou risco de viés não claro no item relatórios seletivos, devido à falta de informações consideradas importantes na interpretação de alguns resultados (Figura 11).

**Figura 11 - Avaliação do Risco de Viés**



**Figura 11 - Avaliação de risco de viés usando o Review Manager (RevMan).**

A Tabela 6 mostra as características dos estudos incluídos, onde participaram 98 pacientes no grupo CEL e 99 pacientes que receberam placebo como tratamento adjuvante. A Tabela 7 descreve os métodos e resultados dos estudos incluídos.

**Tabela 6 - Características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática**

Autor (ano)	País	Idade		Sexo		N		Duração	Pacientes internados
		Celecoxibe	Placebo	Celecoxibe	Placebo	Celecoxibe	Placebo		
Nery et al., 2008	EUA	42.3±10.4	41.1±9.5	M/F: 7/7	M/F: 5/9	14	14	6 semanas	Não
Kargar et al., 2014	Irã	33.64±9.97	32.61±9.82	M/F: 9/16	M/F: 10/13	25	23	6 semanas	Sim
Kargar et al., 2015	Irã	32,53±8,11	31,89±9,56	M/F: 8/8	M/F: 8/11	16	19	6 semanas	Sim
Arabzadeh et al., 2015	Irã	32±9,91	30,82±8,08	M/F: 14/9	M/F: 16/7	23	23	6 semanas	Sim
Mousavi et al., 2017	Irã	14,85±1,63	15,25±1,71	M/F: 10/10	M/F: 11/9	20	20	8 semanas	Sim

**Tabela 6 - M= Masculino; F= Feminino**

**Tabela 7 - Métodos e resultados dos estudos incluídos na Revisão Sistemática**

Autor (ano)	Tratamento principal	Tratamento adjuvante	Pontuação YMRS	Celecoxibe YMRS média ± DP		Placebo YMRS média ± DP		Resultados secundários (média ± DP)	Eventos adversos
				Baseline	Endpoint (semana)	Baseline	Endpoint (semana)		
Nery et al., 2008	Pacientes com TB em episódios depressivo ou misto e que estavam com uma dose estável de um estabilizador do humor ou antipsicótica atípica. O farmacos permaneceram nas mesmas doses durante o ensaio.	Celecoxibe 400 mg/dia ou placebo	-	4.5±4.3	-	6.4±4.4	-	Baseline HDRS Celecoxibe (21.5±3.9) Placebo (22,4±5,2); Semana 1 (Celecoxibe 9.8±4.7, Placebo 17.1±7.4); Semana 2 (Celecoxibe 9.5±5.7, Placebo 12.8±6.5); Semana 4 (Celecoxibe 10.0±3.9), Placebo 11.3±6.2); Semana 6 (Celecoxibe 10.5±3.7, placebo 10.6±6.5).	Nenhuma diferença significativa entre os dois protocolos de tratamento.
Kargar et al., 2014	ECT bilateral realizada 3 vezes por semana.	Celecoxibe (400 mg/dia) ou placebo começando um dia antes do primeiro ECT e continuando com a mesma dose durante todo até o final do 6º sessão ECT.	-	-	-	-	-	IL-1β (pg/ml) Celecoxibe (6.03 ± 4.99) Placebo (4.62 ± 5.52) IL-6 (pg/ml) Celecoxibe (7.72 ± 23.42) Placebo (5.63 ± 10.39) TNF-α (pg/ml) Celecoxibe (14.88 ± 8.30) Placebo (18.69 ± 7.00) hsCRP (mg/l) Celecoxibe (7.651 ± 15.47) Placebo (6.32 ± 13.08)	No grupo do celecoxibe, um paciente desenvolveu diarreia, mas a associação com o tratamento não foi clara. Outro paciente experimentou um aumento da pressão arterial, embora ele tivesse um histórico de hipertensão que estava sob controle antes da ECT.
Kargar et al., 2015	ECT bilateral realizada 3 vezes por semana.	Celecoxibe 200 mg/dia ou placebo antes de iniciar a ECT	Remissão (pontuação YMRS <12); resposta ao tratamento	32,71±9,35	19,00±10,94 (3) 11,11±9,45 (6)	31,91±10,19	17,13±11,49 (3) 15,83±13,24 (6)	BDNF no soro (µg / dL) [após 1ª ECT (Celecoxibe: 541,23±325,42;	-

e 400 mg até o início da 6ª sessão de ECT ou placebo. (redução ≥50% na pontuação YMRS).

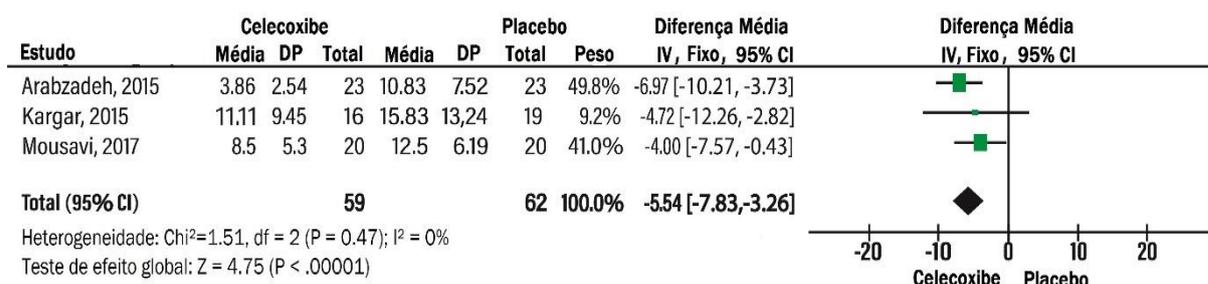
Placebo: 507,75±279,86); após o 3º ECT (Celecoxibe: 501,11±319,62; Placebo: 313,96±305,11); após 6ª ECT (Celecoxibe: 441,84±319,96; Placebo: 321,55±287,65).

Arabzadeh et al., 2015	Valproato de sódio: Iniciado (600 mg / dia) após uma semana (800 mg / dia). Lorazepam: Dia 0 ao Dia 7 (até 8 mg/dia); após Dia 7 (até 4 mg/dia).	Celecoxibe (400 mg/dia) ou placebo	Remissão (pontuação YMRS ≤ 7); resposta ao tratamento (redução ≥50% na pontuação YMRS).	33,65±7,27	19,13±7,63 (1) 10,48±5,92 (3) 3,86±2,54 (6)	32,61±5,95	21,78±8,06 (1) 15,65±8,74 (3) 10,83±7,52 (6)	-	Nenhuma diferença significativa entre os dois protocolos de tratamento.
Mousavi et al., 2017	Li: iniciado a 300 mg/dia e depois aumentado para atingir o nível terapêutico de 0,8-1,1 mEq/L em 10 dias. Risperidona: iniciada com 1 mg por dia e depois aumentada para 3 mg por dia numa semana. Lorazepam: 0,5 mg	Celecoxibe (100 mg duas vezes por dia) ou placebo.	Remissão (pontuação YMRS <12); resposta ao tratamento (redução ≥50% na pontuação YMRS). Escala CGI-I (classificações de 1 ou 2, muito ou muito melhoradas, respectivamente, definidas como resposta.	36,75±6,22	29,20±4,75 (2) 21,80±6,60 (4) 8,50±5,30 (8)	36,85±6,93	29,75±4,32 (2) 21,90±6,34 (4) 12,50±6,19 (8)	-	-

**Tabela 7** - YMRS = Young Mania Rating Scale; TB = Transtorno Bipolar; CGI-I = Impressões Clínicas Globais - Melhoria; IL = interleucina; TNF-α = fator de necrose tumoral; hsCRP = proteína C-reativa de alta sensibilidade; BD; BDNF = fator neurotrófico derivado do cérebro; DP = desvio padrão; ECT = Eletroconvulsoterapia; HDRS = Hamilton Depression Rating Scale.

A meta-análise foi composta por três estudos, com efeito significativo na última pontuação da YMRS de pacientes com TB que usaram o tratamento adjuvante com CEL em comparação com placebo. A diferença média ponderada foi de 5,54 (IC 95% = 3,26-7,82);  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0\%$ ) (Figura 12).

**Figura 12** - Escore final da Young Mania Rating Scale (YMRS) nas avaliações da última semana.



**Figura 12** - Meta-análise da escala YMRS através do gráfico de Floresta usando o Review Manager (RevMan).

Para avaliação das evidências produzidas nesta revisão sistemática e meta-análise foi utilizado o GRADEpro (Tabela 8). Avaliando a qualidade das evidências produzidas por este estudo comparando o CEL ao placebo para o TB, pode-se classificá-lo como de alta qualidade. Isso significa que é improvável que pesquisas futuras mudem a confiança na estimativa do efeito apresentado. A qualidade da evidência não foi rebaixada em nenhum dos aspectos analisados.

**Tabela 8 - Qualidade da evidência da YMRS**

Nº de participantes (Estudos) Acompanhamento	Avaliação da certeza					Certeza geral da evidência	Resumo das conclusões				
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Viés de publicação		Taxas de eventos de estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos antecipados	
							Com placebo	Com celecoxibe		Risco com placebo	Risco com celecoxibe
121 (3 ECRs)	Não sério <sup>a</sup>	Não sério <sup>b</sup>	Não sério <sup>c</sup>	Não sério <sup>d</sup>	Nenhum <sup>e</sup>	⊕⊕⊕⊕ Alto	62	59	-	A média YMRS na última semana foi 0	DM 5,54 inferior (7,83 inferior a 3,26 inferior)

IC: Intervalo de confiança; DM: Diferença média; ECR: Ensaio clínico randomizado

Explicações:

- Nenhum risco de viés identificado que poderia interferir no resultado dos estudos
- O grau de inconsistência nos resultados não foi visto nos estudos (Heterogeneidade -  $I^2 = 0\%$ )
- Indireta de Evidências não ocorreu os resultados responderam a questão do estudo
- Os resultados são precisos
- Nenhuma evidência de viés de publicação foi observada

O gráfico de funil não foi executado pois não é recomendado quando há menos de 10 estudos incluídos em uma revisão sistemática.

Kargar e colegas (2015), além de serem incluídos na meta-análise por apresentarem YMRS, também mostraram níveis de BDNF nas diferentes semanas do estudo (1, 3 e 6 semanas) como apresentado na Tabela 8. Não houve significância estatística nos níveis de BDNF entre os grupos em relação à resposta do tratamento.

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar o papel da inflamação no TB, através da avaliação das concentrações de citocinas pró-inflamatórias, anti-inflamatórias, COX-2 e AA. A partir desses achados em relação as alterações fisiopatológicas de sistemas inflamatórios abre-se a possibilidade da investigação de tratamento adjuvante com anti-inflamatório que neste estudo foi o fármaco CEL. Para melhor compressão dos achados do presente estudo a discussão foi separada em estudo caso-controle que avaliou os biomarcadores e uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados que avaliou a eficácia do CEL adjuvante ao tratamento do TB na remissão de sintomas de humor.

### 5.1 ESTUDO CLINICO

Os resultados sociodemográficos do presente estudo demonstraram que as atividades ocupacionais foram estatisticamente diferentes entre os grupos TB e controles. Os controles em sua maioria possuíam atividades laborais remuneradas, enquanto os bipolares apesar de também possuírem em sua maioria atividades laborais remuneradas, também tiveram mais casos de indivíduos sem ocupação, em auxílio doença e aposentadoria por invalidez. Já é descrito na literatura que o TB é a 46ª maior causa de incapacidade no mundo entre 291 doenças e causas de lesões (Murray et al., 2012). Os indivíduos com TB estão associados a altas taxas de desemprego (Magalhães et al., 2016). Um importante fator que pode influenciar nessas consequências laborais e os aumentos dos índices de desemprego e invalidez pode ser as alterações em ritmos biológicos.

As perturbações dos ritmos biológicos são frequentes nos transtornos do humor, desempenham papel etiológico e podem ser importantes desencadeadores de episódios de humor em indivíduos vulneráveis (Dallaspezia et al., 2015; Dopierala et al., 2016; Mondin et al., 2017; Kuppili et al., 2018). Mondin e colaboradores (2017) descrevem que os ritmos biológicos têm sido investigados como um fator contribuinte na fisiopatologia dos transtornos de humor. Assim como sua regulação pode contribuir para um efeito terapêutico (Dallaspezia et al., 2015). Entre os ritmos biológicos tem-se os ritmos circadianos (duração de um dia), ritmos ultradianos (repetem várias vezes no dia) e ritmos infradianos (demoram mais que o tempo de um dia para se repetirem)

(Bellivier et al., 2015). Esses ritmos podem ser regulados por fatores endógenos (neurais e endócrinos) e comportamentais (atividade física e alimentação) (Monteleone e Maj, 2008). A maioria das funções fisiológicas e comportamentais demonstra uma ritmicidade circadiana, que é essencial para lidar adequadamente com as flutuações que ocorrem no ambiente externo (Monteleone e Maj, 2008). Portanto, é possível supor que alterações endógenas que regulam as oscilações circadianas possam levar a sintomas e morbidades físicas e mentais. Evidências sugerem que alterações nos ritmos circadianos podem ter profundas consequências comportamentais, cognitivas e na saúde mental (Benca et al., 2009).

Um estudo de Duarte Faria e colaboradores (2015) avaliou duzentos e dezessete jovens *drug-naïve*, quarenta e nove com TB, setenta e quatro com TDM e noventa e quatro controles através do BRIAN. Os autores concluíram que o TB e o TDM estão associados à interrupção do ritmo biológico. Além disso, a perturbação no sono / ritmo social é maior em indivíduos com TB quando comparados com indivíduos com TDM. O distúrbio do sono tem sido considerado um marcador-traço de transtornos do humor. No entanto, os demais itens englobados nos ritmos biológicos, como alimentação, atividade e padrões sociais, precisam ser melhor compreendidos (Mondin et al., 2017). Os ritmos circadianos permitem que o organismo sincronize os processos fisiológicos internos com o ambiente externo. A disfunção do ritmo circadiano tem sido associada à inflamação na periferia, mas o papel na neuroinflamação permanece pouco compreendido (Griffin et al., 2019). O presente estudo demonstrou além do aumento dos escores da escala de BRIAN em todos os domínios, houve uma correlação positiva com as escalas de depressão e mania, onde quanto maior são os sintomas de humor maiores são os distúrbios dos ritmos biológicos.

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) têm sido responsáveis por grande parte dos óbitos no Brasil, sendo que em 2015 um total de 51,6% do total de óbitos na população brasileira de 30 a 69 anos (Duncan et al., 2012). Segundo o Ministério da Saúde aproximadamente 57,4 milhões de pessoas possui pelo menos uma DCNT no país (Malta et al., 2017). As doenças mentais estão entre as DCNT que mais causam incapacidade e pioram a qualidade de vida dos indivíduos (Silva et al., 2017). Existem múltiplos fatores de risco relacionados a estas enfermidades, como hábitos alimentares inadequados, tabagismo e inatividade física (Moura Souza et al., 2011). Corroborando com os resultados apresentados na escala BRIAN os dados

referentes a prática de atividade física foi menor nos indivíduos com TB. Assim como o consumo alimentar avaliado através do questionário SISVAN demonstrou baixa frequência no consumo de alimentos de maior qualidade nutricional. É bem descrito no TB alterações na regulação dos sistemas noradrenérgico, serotoninérgico, dopaminérgico e colinérgico que são amplamente distribuídas no sistema límbico, as quais estão envolvidas na modulação do sono-vigília, do apetite, de funções endócrinas e de estados comportamentais (Machado-Vieira et al., 2005).

Estudos descrevem que transtornos mentais graves estejam associados à baixa qualidade de dieta e a comportamentos alimentares adversos, contribuindo para as disparidades de saúde física (Martin et al., 2016; Teasdale et al., 2019). Os psicofarmacos estão associados a diversos efeitos adversos, como prejuízos na ingestão alimentar e nos comportamentos alimentares, tais como, alterações de apetite, saciedade e aumento do desejo por alimentos e bebidas doces (Elman et al., 2006; Blouin et al., 2008). Uma revisão sistemática sugere uma relação entre má alimentação e indicadores de saúde mental, como de humor e ansiedade em crianças e adolescentes (O'Neil et al., 2014). Um estudo avaliou o consumo de macronutrientes e descreveu consumo excessivo de sacarose em adultos com TB (Elmslie et al., 2001). Outro estudo sugeriu que indivíduos com TB tendem a ter hábitos alimentares mais pobres e dificuldade em adotar estilos de vida saudáveis (Bernstein et al., 2015). O consumo insuficiente de hortaliças e frutas aliado ao consumo excessivo de gordura saturada e açúcares simples são hábitos considerados importantes fatores de risco para DCNT (Moura Souza et al., 2011).

A prática regular de exercícios pode contribuir para a estabilidade do humor (Bowen et al., 2013; Hallgren et al., 2017, Krogh et al., 2017). Estudos relatam que indivíduos bipolares comumente apresentam sedentarismo, definido pela prática ausente ou irregular de atividade física (Janney et al., 2014; Jewell et al., 2015; Vancampfort et al., 2016; Pereira et al., 2019). Há evidências no TB que o exercício pode melhorar a função cognitiva e tem sido associado ao aumento da expressão de BDNF, além disso, o exercício também pode ser um grande aliado na redução da carga clínica e social associada ao TB (Fernandes et al., 2011; de Sá Filho et al., 2015). Uma recente meta-análise sugeriu associação entre atividade física e menor ideação suicida (Vancampfort et al., 2018). Melo e colaboradores (2019) demonstraram em seu estudo uma associação entre menor atividade física e piora no prognóstico de indivíduos com TB, entre eles maiores níveis de ansiedade, insônia

mais severa, pior funcionalidade e pior perfil antropométrico. Os autores também mostraram um número maior de episódios de humor e hospitalizações psiquiátricas em grupo fisicamente inativo ao longo de 18 meses. As alterações laborais, em ritmos biológicos (sono, atividades, ritmo social, padrão alimentar e no escore total), consumo alimentar e de atividade física demonstram relações diretas em indivíduos com TB, além disso o escore total da escala BRIAN apresentou correlação com as escalas de humor maníaco e depressivo. A prevenção de diversas doenças assim como de complicações e comorbidades tem sido feita a partir do cuidado com fatores de risco, relacionados ao estilo de vida dos indivíduos. Entre elas estão a realização de uma boa alimentação, atividade física e manutenção adequado de ritmos biológicos. O sedentarismo e os maus hábitos alimentares são associados com o desenvolvimento da inflamação crônica de baixo grau (Antunes et al., 2017).

Os processos imunológicos têm um papel vital na homeostase e resiliência do SNC. Achados demonstram que não apenas as doenças neuroinflamatórias clássicas, como a esclerose múltipla são causadas por desregulação imunológica que afetam as funções do SNC, mas também que processos semelhantes estão envolvidos em doenças psiquiátricas. Visto que esses transtornos psiquiátricos possuem vias de ativação da microglia, citocinas pró-inflamatórias e perturbação da barreira hematoencefálica (Pape et al., 2019). Os processos inflamatórios possuem vias e mediadores químicos diversos. Os mediadores químicos derivados de células podem já ser pré-formados nos grânulos nas células ou serem sintetizados localmente frente ao estímulo inflamatório. Entre os principais mediadores químicos da inflamação estão as aminas vasodiladoras (histamina e serotonina), metabolitos de AA (prostaglandinas, leucotrienos e lipoxinas) e as citocinas (fator de necrose tumoral, interleucinas e quimiocinas) (Kumar et al., 2013). Diversos estudos têm tentado identificar mecanismos inflamatórios e imunológicos relacionados ao TB, incluindo o grau em que esses mecanismos podem contribuir para a progressão do transtorno e na eficácia do tratamento (Barbosa et al., 2014; Teixeira et al., 2016; Colpo et al., 2018).

O TB tem sido associado a alterações imunológicas, no entanto, seus mecanismos subjacentes ainda não são totalmente compreendidos. As evidências de que os transtornos de humor estão relacionados à inflamação deriva de múltiplas fontes, e esses transtornos psiquiátricos estão associados a marcadores inflamatórios elevados na ausência de uma doença medicas gerais (Dantzer et al., 2008;

O'Donovan et al., 2013; Baumeister et al., 2014), assim como as significantes prevalências de comorbidades desse transtorno psiquiátrico com doenças inflamatórias (Hsu et al., 2014; Farhi et al., 2016). O presente estudo mostrou que os níveis de COX-2 foram significativamente maiores nos indivíduos com TB quando comparados ao grupo controle, assim como maiores níveis nos bipolares em episódio depressivo. A COX é responsável pelos dois primeiros passos na síntese de prostanóides que tem seu início na cascata do AA, que é liberado da membrana plasmática por ação da enzima PLA<sub>2</sub>. O AA encontra-se normalmente esterificado por fosfolipídios de membrana especialmente de células leucocitárias e quando liberado pode ser convertido em diversos compostos pela ação das COXs, entre eles estão alguns prostanóides que são importantes mediadores inflamatórios e também com importantes funções fisiológicas. Os prostanóides ativam diferentes vias de sinalização intracelular através de receptores prostanóides acoplados a proteína G (Mendes et al., 2012). De modo simplificado essas reações são de ação local, assim não estando disponível por um longo período na célula (Fitzpatrick et al., 2004). A COX-1 possui um importante papel em funções fisiológicas normais, enquanto a COX-2 é expressa por ativação de mediadores pró-inflamatórios, tais como IL1 e TNF- $\alpha$ . A liberação de algumas prostaglandinas amplifica o processo inflamatório, exercem uma variedade de efeitos sobre os vasos sanguíneos, terminações nervosas e células envolvidas na inflamação e outros processos constitutivos (Carvalho et al., 2004; Rang et al., 2012).

A COX-2 pode ser promovida em várias regiões do encéfalo induzida através de lipopolissacarídeos (LPS) e citocinas (Carvalho et al., 2004). A COX-2 no cérebro é encontrada principalmente no córtex, hipocampo e hipotálamo, principalmente em neurônios glutamatérgicos. No cérebro a COX-2 é majoritariamente convertida em PGE<sub>2</sub>. As prostaglandinas no SNC estariam presentes em funções centrais diversas como ciclo sono-vigília, termogênese febril e transmissão nociceptiva. A COX-2 nas células cerebrais inicia e amplifica respostas inflamatórias cerebrais ao envolver a síntese de citocinas, liberação de prostaglandinas, proteínas da fase aguda e ativação do sistema complemento, e radicais de oxigênio. Prostaglandinas derivadas da COX promovem migração de células derivadas de monócitos (Legler et al. 2006) bem como a quebra da barreira hematoencefálica (Schmidley et al. 1992). Além da grande importância da COX-2 em respostas

inflamatórias, fica evidente seu importante papel constitutivo no cérebro (Carvalho et al., 2004; Sang e Chen, 2006).

O estudo *post-mortem* de Kim et al. (2011) realizado com 10 indivíduos com TB (idade média  $49 \pm 7,2$  anos) e 10 controles saudáveis (idade média  $43 \pm 3,5$  anos) os níveis médios de proteína e mRNA de PLA<sub>2</sub> citosólica (cPLA<sub>2</sub>) IVA, PLA<sub>2</sub> secretora tipo IIA (sPLA<sub>2</sub>-IIA), COX-2 e mPGES foram significativamente elevados ( $p < 0,01$ ) no córtex frontal dos bipolares em comparação com os controles. Rao et al. (2012) avaliou a metilação CpG gene-specific, a metilação global do DNA e as modificações histonas no córtex frontal *post-mortem* com 10 indivíduos com TB (idade média  $49 \pm 7,2$  anos) em comparação com 10 controles saudáveis (idade média  $43 \pm 3,5$  anos). Os autores demonstraram aumento da expressão de COX-2 em córtex frontal no TB devido a hipometilação da região promotora de CpG de COX-2. Ozdemircan et al. (2015) realizaram um estudo caso-controle com 180 indivíduos com TB tipo I (idade média  $38,75 \pm 11,5$  anos) e 170 controles saudáveis (idade média  $36,97 \pm 10,5$  anos) uma associação positiva das variantes do gene da COX-2 para o desenvolvimento de TB tipo I. Em contraste, outro estudo *post-mortem* com 15 indivíduos com TB (idade média  $42,3 \pm 11,7$  anos), 15 indivíduos com esquizofrenia (idade média  $44,5 \pm 13,1$  anos), 15 com transtorno depressivo maior (idade média  $46,5 \pm 9,3$  anos) e 15 controles saudáveis (idade média  $48,1 \pm 10,7$  anos), não apresentou diferença significativa nos níveis de COX-2 entre os grupos nas regiões pré-frontal, occipital e temporal. Os autores acrescentam que na avaliação de indivíduos medicados versus não medicados revelou um efeito significativo da medicação na expressão de cPGES no córtex frontal de indivíduos bipolares, mas não deprimidos ou esquizofrênicos (Maida et al., 2006). No estudo de Gurvich e colaboradores (2014) demonstrou um aumento significativo na expressão do gene COX-2<sub>PAN</sub> no episódio depressivo comparado ao maníaco em células mononucleares do sangue periférico em indivíduos bipolares. Nosso estudo encontrou um aumento significativo das concentrações de COX-2 em episódio depressivo. Os estudos ainda estão voltados aos efeitos terapêuticos da inibição da enzima COX-2 em episódios do humor, pouco ainda tem-se investigado as alterações fisiopatológicas em transtornos psiquiátricos (Nery et al., 2008; Krause et al., 2012; Faridhosseini et al., 2014; Eyre et al 2015). No estudo caso-controle de Gałecky et al. (2012) as expressões de mRNA dos genes que codificam para COX-2, mieloperoxidase (MPO), óxido nítrico sintase

induzida (iNOS) e sPLA2-IIA foram significativamente aumentadas nas células do sangue periférico de pacientes deprimidos *versus* controles.

Nossos resultados demonstraram que o nível de AA nos indivíduos com TB foram estatisticamente maiores quando comparado ao grupo controle. No estudo caso-controle de Pomponi et al. (2013) com 42 casos com TB (idade média  $45,5 \pm 9,1$  anos nos homens e  $45,9 \pm 9,5$  anos nas mulheres) e 57 controles (idade média  $50,4 \pm 10,3$  anos nos homens e  $49,4 \pm 8,5$  anos nas mulheres). Os casos eram compostos por 12 eutímico, 21 em episódio depressivo e 9 em episódios de hipomania/mania. Os resultados demonstraram níveis de AA aumentados no soro de indivíduos com TB ( $0,09 \pm 0,4$ ) em comparação com os controles saudáveis ( $0,10 \pm 0,06$ ). Já em outros estudos os níveis de AA não foram diferentes entre os grupos avaliados (McNamara et al., 2010; Hamazaki et al., 2012; Saunders et al., 2015). De forma geral, os estudos que avaliaram AA em bipolares tiveram foco na avaliação de ácidos graxos e não em sua participação em vias inflamatórias. As metodologias de avaliação desses marcadores ainda são muito distintas entre cada estudo. No SNC as citocinas derivadas da microglia acopladas aos canais de cálcio nos astrócitos resulta em ativações de enzimas fosfolipásicas que liberam AA das lipoproteínas da membrana (Giridharan et al., 2019). Essa via inflamatória desencadeada pela casacata do AA pode ser ativada por citocinas pró-inflamatórias, entre elas a IL-1 e o TNF- $\alpha$  (Rang et al., 2012).

Alguns estudos têm sugerido que a relação de TB e inflamação estariam relacionados através de polimorfismos genéticos e expressão gênica, assim como alterações em níveis de citocinas (Goldstein et al., 2009). Evidências clínicas demonstram relações bidirecionais entre disfunções imunes e TB, apoiada por estudos que demonstram alterações em níveis de mediadores inflamatórios, como citocinas em sangue de pacientes (Fries et al., 2019). As citocinas são pequenas proteínas secretoras que atuam como moléculas sinalizadoras do sistema imunológico, regulando a resposta de um organismo à infecção, reações imunológicas, inflamação e lesões. Essas moléculas são tipicamente caracterizadas como pró ou anti-inflamatórias e sua avaliação na periferia pode ser tomada como uma representação indireta da função imunológica global e do nível de ativação imunológica (Dinarello, 2000). O presente estudo demonstrou aumento nos níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- $\alpha$ . As alterações foram vistas tanto no episódio depressivo quanto se manteve nos indivíduos em eutímia.

Estudos têm mostrado níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com TB, especialmente durante episódios agudos de humor. A elevação das citocinas pró-inflamatórias parece ser restaurada após a remissão dos episódios de humor, implicando um importante papel para resposta inflamatória aguda durante mania e depressão (Sayana et al., 2017; Giridharan et al., 2019). Na revisão sistemática e meta-análise de Rowland et al. (2018) na qual avaliou 14 biomarcadores de neurotrofinas, citocinas, mediadores do estresse oxidativo e humor no TB, incluindo 53 estudos, compreendendo 2.467 casos e 2.360 controles. Observou-se que os níveis de IL-6 estavam aumentados na mania (diferença de média 1,07, IC 95% 0,29 a 1,84,  $p=0,007$ ,  $I^2=93\%$ ) e eutimia (diferença de média 0,71, IC 95% 0,07 a 1,34,  $p=0,03$ ,  $I^2=92\%$ ), mas não significativamente elevados na depressão bipolar (diferença de média 0,67, IC 95% -0,08 a 1,42,  $p=0,08$ ,  $I^2=91\%$ ). Os níveis de TNF- $\alpha$  foram significativamente aumentados na mania (diferença de média 1,74, IC 95% 0,88 a 2,59,  $p<0,0001$ ,  $I^2=93\%$ ) e depressão bipolar (diferença de média 2,09, IC 95% 0,82 a 3,36,  $p<0,001$ ,  $I^2=94\%$ ) mas não significativamente diferente em eutimia (diferença de média 0,33, 95% IC -0,13 a 0,79,  $p=0,16$ ,  $I^2=82\%$ ). Os autores ainda incluem que os níveis de IL-2, IL-4, IL-10 e IFN- $\gamma$  não foram significativamente diferentes dos controles em mania ou eutimia e não há conclusões a respeito dos níveis de depressão bipolar. Já o trabalho de Mao et al. (2018) avaliou 64 indivíduos com depressão unipolar, 61 com depressão bipolar e 62 controles saudáveis. Os autores avaliaram as concentrações basais de duas citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e anti-inflamatórias (IL-4 e IL-13) nos grupos. Utilizando testes não paramétricos, não encontraram diferença entre os três grupos nos níveis de IL-4 ou IL-6, no entanto, os níveis de IL-13 e TNF- $\alpha$  no grupo depressão bipolar foram muito inferiores aos do grupo depressão unipolar no início do estudo. Estudos tem sugerido que a superfamília TNF e as citocinas inflamatórias podem ter relação com a neuroprogressão no TB, no entanto os resultados entre os estudos ainda são contraditórios, provável que devido aos marcadores inflamatórios serem medidos com diferentes técnicas e amostras de população (Castaño-Ramírez et al., 2018).

Segundo D'Mello e Swain (2017) a influência patogênica do sistema imunológico em funções cerebrais como mudança de humor, comportamento social e habilidades cognitivas estão relacionadas a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF, fora do SNC, afeta o cérebro por vias neurais (principalmente vagais), interação com receptores de citocinas nas células endoteliais cerebrais e / ou

ativação microglial. A inflamação crônica de baixo grau pode ocorrer e causar neurotoxicidade e neurodegeneração (Larochelle et al., 2016). As citocinas podem ter efeitos neurotóxicos aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio, reduzindo a transmissão de monoamina e potencializando a transmissão glutamatérgica (Pape et al., 2019).

O presente estudo realizou com cuidado todas as etapas de recrutamento dos indivíduos com TB e pareou de forma homogênea os controles. Foi realizado o recrutamento levando em conta variáveis que poderiam ocasionar alterações em sistemas inflamatórios, tais como tabagismo e comorbidades. Como limitação importante a ser considerada foi a farmacoterapia em uso dos bipolares incluídos não foi controlada, assim podendo ter importantes efeitos em sistemas inflamatórios, a realização de estudos do tipo *drug-free* ou *drug-naive* são bastante complexos a serem realizados em pacientes com TB, levando em conta diversos aspectos éticos. Além disso, o impacto de diferentes tipos de medicações nos parâmetros bioquímicos não pôde ser examinado porque quase todos os pacientes estavam em tratamento com polifarmácia. Outra limitação deste estudo foram a falta de bipolares em episódio maníaco. As coletas de sangue não tiveram horários fixos, sendo feita as coletas em horários e dias conforme disponibilidade dos voluntários. É importante mencionar que os resultados apresentados aqui se referem ao sistema periférico e podem não ser uma representação exata do que está acontecendo no SNC.

A relação entre sistemas imunológico e nervoso vem recebendo atenção crescente em transtornos psiquiátricos. Novas descobertas sobre os papéis do sistema imunológico no funcionamento do SNC, juntamente com desenvolvimentos nas terapias imunológicas, tornam este tópico de grande interesse (Pape et al., 2019). Com base em dados apresentados na literatura, referentes as alterações em sistemas inflamatórios, diversos estudos sugerem estratégias farmacológicas direcionadas a mediadores imunológicos para possíveis efeitos benéficos no TB (Colpo et al., 2018; Fries et al., 2019). Vários ensaios clínicos foram publicados relatando o uso de agentes anti-inflamatórios em indivíduos com TB (Fond et al., 2014; Rosenblat et al., 2016; Husain et al., 2017; McIntyre et al., 2019).

## 5.2 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE INTERVENÇÃO

Os resultados de três ECRs ( $n = 121$  pacientes com TB) incluídos na meta-análise mostraram melhora significativa da pontuação na escala YMRS e nos biomarcadores inflamatórios em pacientes com TB em ambos os grupos (CEL e placebo). Os tratamentos padrões com eficácia comprovada estavam sendo administrados como terapia principal em todos os pacientes incluídos nos estudos. Os principais tratamentos utilizados nos estudos foram o valproato de sódio + lorazepam (Arabzadeh et al., 2015), eletroconvulsoterapia (ECT) (Kargar et al., 2015; 2014), Li + risperidona + lorazepam (Mousavi et al., 2017) e estabilizador do humor ou antipsicótico atípico (Nery et al., 2008). Comparando a eficácia do tratamento adjuvante do CEL dos três estudos incluídos na meta-análise nas últimas semanas dos estudos em comparação com o grupo placebo, demonstrou-se uma redução significativa nas pontuações da YMRS em pacientes que receberam tratamento adjuvante com CEL, tanto em adultos (Arabzadeh et al., 2015; Kargar et al., 2015) como em adolescentes (Mousavi et al., 2017). Sugerindo uma melhora na eficácia na remissão dos sintomas maníacos.

Entre estudos não incluídos na meta-análise, pelo motivo de diferença nos desfechos, Nery e colegas (2008) foram os únicos a se concentrar nos efeitos antidepressivos do CEL no TB. Assim, este estudo utilizou o HDRS como principal desfecho. O tratamento adjuvante do CEL demonstrou uma diminuição na HDRS apenas na primeira semana de estudo, [(média±DP: CEL: 11.4±6.4; Placebo: 17.9±8.5) ( $F_{(1,25)}=5.9$ ,  $p=0.09$ ,  $\eta^2_p=0.19$ )] e não apresentou diferença significativa nas semanas 2, 4 e 9. Sugerindo que o tratamento adjuvante com o CEL pode produzir uma rápida resposta antidepressiva. Kargar e colaboradores (2014) tiveram como objetivo a avaliação dos níveis de marcadores inflamatórios: IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e hsCRP. Os resultados deste estudo mostraram uma diferença significativa no nível de TNF- $\alpha$  ( $p = 0,04$ ,  $t = 2,14$ , grau de liberdade 46), sendo este menor em pacientes que receberam CEL na última sessão de ECT. IL1 $\beta$ , IL-6 e hsCRP não foram significativos entre os grupos CEL e placebo. Em outra revisão sistemática e meta-análise, envolvendo 30 estudos, Modabbernia e colaboradores (2013) compararam as concentrações de citocinas. Os resultados mostraram evidências do aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias, anti-inflamatórias e reguladoras no TB em comparação com controles saudáveis. Entre os pacientes bipolares, a IL-4, IL-6, IL-

10, sIL2R, sIL-6R, TNF- $\alpha$ , sTNFR1 e o antagonista do receptor de IL-1 foram significativamente elevados. Além disso, não houve diferenças entre os grupos em IL-2, IFN- $\gamma$  e IL-8. Na revisão sistemática e meta-análise de Munkholm e colaboradores (2013a), foram incluídos 18 estudos que avaliaram as concentrações periféricas de citocinas. Eles encontraram um aumento significativo em pacientes bipolares, em comparação com controles saudáveis, de sIL-2R, TNF- $\alpha$ , sTNFR1, sIL-6R e IL-4. Além disso, esses estudos não encontraram diferenças significativas em IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1 $\beta$ , antagonista do receptor (IL-1RA), IFN- $\gamma$ , fator de transformação de crescimento  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) e sTNFR2 entre TB e grupo de controle. Estes estudos de revisão sistemática e meta-análise reforçam a presença de alterações nos biomarcadores inflamatórios no TB (Modabbernia et al., 2013; Munkholm et al., 2013a).

O estudo de Kargar e colaboradores (2014), com 25 pacientes no grupo CEL e 23 pacientes no grupo placebo, encontrou um nível de TNF- $\alpha$  significativamente menor, entretanto, as diferenças em IL-1 $\beta$ , IL-6 e hsCRP entre os dois grupos não foram significativas. Este foi o único estudo incluído para avaliar marcadores inflamatórios. Embora existam vários estudos correlacionando o TB com alterações imunológicas, os dados ainda são controversos, enfatizando a importância de mais pesquisas nesta área (Barbosa, 2009). Esses sinais de inflamação no TB abrem a possibilidade de novos tratamentos alvos, com drogas anti-inflamatórias como o CEL, utilizado no presente estudo.

Alguns estudos relataram eficácia do tratamento adjuvante com CEL em pacientes com depressão unipolar (Chen et al., 2010; Abbasi et al., 2012). Nery e colegas (2008), sugerem que o tratamento adjuvante com CEL pode produzir um rápido efeito antidepressivo em pacientes com TB em episódios depressivos. Faridhosseini e colaboradores (2014), realizaram uma revisão sistemática e meta-análise com um total de 5 estudos avaliando a eficácia e segurança do CEL para tratamento de episódio de humor depressivo. Eles concluíram que o CEL pode ser considerado como um tratamento adjuvante eficaz para pacientes depressivos unipolares. Estudos pré-clínicos mostram que os inibidores específicos de COX-2, incluindo o CEL, têm efeitos em marcadores inflamatórios e sistemas de neurotransmissores envolvidos nos transtornos de humor (Casolini et al., 2002; Mirjany et al., 2002; Ross et al., 2002; Raison et al., 2006; Borre et al., 2012). Borre e colegas (2012), relataram que duas semanas de tratamento com o CEL foi capaz

reverter a hiperatividade em ratos bulbectomizados. Ross e colaboradores (2002), mostraram que os inibidores de COX revertem a hiperatividade induzida por AMPH em ratos.

Em um estudo com uma paciente TB com ciclagem rápida e uso de CEL iniciado com 100 mg e aumentado para dose final de 2x200 mg durante 5 meses, observou redução significativa na gravidade dos sintomas depressivos (avaliado pela HDRS) e maníacos (avaliado pela YMRS) durante o tratamento. E a descontinuação de CEL os valores das escalas retornaram aos níveis de pré-tratamento (Gurvich et al., 2014).

Hope e colaboradores (2011), avaliaram depressão e sintomas maníacos associados a marcadores de inflamação e ativação imune (sTNFR1, osteoprotegerina - OPG, fator von Willebrand - vWf, IL-1Ra, IL-6 e hsCRP). Um total de 112 pacientes com TB (subdivididos em deprimidos, maníacos ou eutímicos), 153 pacientes esquizofrênicos e 239 controles, foram incluídos no estudo. YMRS e *Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS) foram utilizados como medidas de resultados principais. Os resultados mostraram que todos os marcadores inflamatórios (TNF-R1, IL1Ra, OPG e IL-6) foram menores no estado deprimido quando comparados com o grupo controle saudável. STNF-R1 foi positivamente correlacionado com humor elevado, enquanto que o humor deprimido se correlacionou negativamente com OPG, IL-1Ra e IL-6. Comparado aos controles, o grupo eutímico teve níveis mais elevados de OPG e IL-6, e na mania apresentou níveis mais elevados de TNF-R1 e vWf. Não havia associações significativas entre episódios de humor ou sintomas na esquizofrenia.

Em relação ao tratamento de anti-inflamatórios para transtorno de humor, Husain e colaboradores (2017), realizaram revisão sistemática e meta-análise com 14 estudos, avaliando a eficácia de anti-inflamatórios em pacientes com TDM e TB. Os resultados sugeriram que o tratamento com anti-inflamatório tem um efeito benéfico sobre sintomas depressivos e maníacos.

Pesquisas relacionando o sistema inflamatório e TB vem crescendo exponencialmente, mas o uso de anti-inflamatórios para tratamento ainda requer mais investigação. Mais estudos de alta qualidade são necessários antes de fazer recomendações para o uso clínico rotineiro de anti-inflamatórios no tratamento de transtornos de humor. A meta-análise realizada no presente estudo incluiu apenas três ECRs, então os resultados encontrados devem ser tratados com cautela,

tornando impossível fazer recomendações clínicas com estas evidências. Com os estudos disponíveis sobre o uso adjuvante de CEL, ainda é difícil indicar seu uso a longo prazo ou a sua monoterapia. O tratamento farmacológico no TB é direcionado principalmente para a fase aguda do transtorno (Geddes e Miklowitz, 2013). O presente estudo sugere a potencial eficácia do CEL na remissão aguda de sintomas maníacos, ou seja, uma resposta mais eficaz aos tratamentos clássicos proposto. Uma remissão rápida e eficaz de episódios humor é clinicamente importante, devido aos perigos para a saúde e segurança de pacientes com estes sintomas (Subramaniam et al., 2013b; Ferrari et al., 2014). Ainda não é possível indicar o uso a longo prazo do CEL, porque não há estudos com mais de 8 semanas no TB, os possíveis efeitos colaterais da inibição do CEL e COX-2 em uso geral são bem descritos, bem como as contraindicações deste medicamento (García-Rayado et al., 2018), o que leva a restrições e cuidados no seu uso, que foram descritos nos critérios de exclusão dos estudos incluídos nesta meta-análise.

O CEL teria indicação limitada devido aos efeitos adversos, assim como o uso contínuo ainda não foi investigado, seria então visto até o momento como um possível aliada para possível resposta rápida quando associado com o tratamento convencional do TB. Sua indicação deve ser individualizada a cada paciente.

Usando o GRADEpro para avaliar a qualidade da evidência produzido por este estudo comparando o CEL ao placebo para TB, pode-se classificá-lo como de alta qualidade. Apesar do estudo de Kargar et al. (2015) ter apresentado risco de viés não claro no parâmetro que diz respeito ao cegamento realizado no estudo e o estudo de Mousavi et al. (2017) ter apresentado risco de viés não claro nos parâmetros que dizem respeito aos vieses de relatório e outros vieses. Isso indica que a metodologia destes estudos não foi abrangente o suficiente, negligenciando algumas informações. Entretanto, isso não afetou negativamente na avaliação geral da qualidade dos estudos. Quanto a inconsistência, a inexatidão e a imprecisão, foram avaliadas como não sérias por apresentarem todos os dados necessários para estas classificações. Com a alta avaliação encontrada, é possível afirmar que é improvável que pesquisas futuras mudem a confiança na estimativa do efeito apresentado. A qualidade da evidência não foi rebaixada em nenhum dos aspectos do grau.

## 6 CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo mostrou aumento acentuada na enzima COX-2 diretamente ligada a cascata do AA e ILs pró-inflamatórias IL-6 e TNF no soro de sangue de indivíduos bipolares em comparação com controles saudáveis. Além disso os ritmos biológicos, assim como consumo alimentar e atividade física possuem importante relação com a inflamação, no entanto, ainda não se sabe a relação de linearidade entre essas alterações. Os dados deste estudo sugerem a inflamação desempenham papéis importantes na fisiopatologia do TB. A partir dos dados demonstrados no presente estudo é possível fortalecer as evidências da importância dos biomarcadores inflamatórios.

A revisão sistemática e meta-análise destacou que o tratamento adjuvante com CEL melhora a resposta dos principais tratamentos em pacientes com TB quando comparados com o tratamento adjuvante com placebo. É importante enfatizar que, no decorrer dos estudos, nenhum efeito colateral significativo foi relatado com a adição de CEL no tratamento do TB, no entanto, os critérios de exclusão foram bem amplos. Evidências demonstradas neste estudo sugerem que o CEL é um tratamento adjunto promissor para pacientes com TB. Ainda é difícil saber se o benefício do CEL é estável o suficiente para justificar uma recomendação clínica para usá-lo como tratamento antimaniaco, dados os efeitos adversos descritos do CEL. Encorajar novos estudos sobre este tratamento, para melhor investigar a toxicidade e a duração do tratamento adjuvante de CEL.

O tratamento farmacológico para o tratamento do TB é de extrema importância. Para o desenvolvimento de fármacos mais eficazes para esse transtorno é necessário melhor conhecer da fisiopatologia do TB. O tratamento com anti-inflamatório se torna uma alternativa promissora para o uso na psiquiatria. Além das importantes contribuições na farmacologia, ao melhor caracterizarmos as alterações inflamatórias pode-se enfatizar as variadas atividades multiprofissionais na manutenção e tratamento no TB. Como vimos a atividade física, alimentação e ritmos biológicos apresentam prejuízos em indivíduos com TB quando comparados aos controles sem transtornos psiquiátricos. Assim a manutenção das atividades do dia-a-dia e a psicoeducação desses indivíduos com TB é de extrema importância, ressaltando o papel da equipe multiprofissional nos tratamentos em saúde mental.

## REFERÊNCIAS

Abbasi SH, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 2012;141:308–314.

Agnew-Blais J, Danese A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(4):342-9

Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou JR. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017;174(6):651-60.

Alta DC, Bernal RTI, Lima MG, Suely S, de Araújo C, da Silva MMA, Freitas MIF, Berti M, de Azevedo B. Doenças crônicas não transmissíveis e a utilização de serviços de saúde: análise da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil. *Rev. Saúde Pública.* 2017;51(supl. 1):4s.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5ª ed. Washington, DC; 2013.

Anand A, Barkay G, Dziedzic M. Striatal dopamine transporter availability in unmedicated bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2011;13(4):406-13.

Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37(7):316-25.

Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord.* 2003;73(1-2):133-46.

Arabzadeh S, Ameli N, Zeinoddini A, Rezaei F, Farokhnia M, Mohammadinejad P, Ghaleiha A, Akhondzadeh S. Celecoxib adjunctive therapy for acute bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord.* 2015;17(6):606-14.

Bauer ME, Teixeira AL. Psiconeuroimunologia. In: Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo I (organizadores). *Bases Biológicas dos Transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional.* 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2011. p. 350.

Barbosa IG, Huguet RB, Mendonca VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME, Teixeira AL. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261(2):139-43.

Barbosa IG, Huguet RB, Neves FS, Bauer ME, Teixeira AL. Immunology of bipolar disorder. *J Bras Psiquiatr.* 2009;58(1):52-9.

Barbosa IG, Bauer ME, Machado-Vieira R, Teixeira AL. Cytokines in bipolar disorder: paving the way for neuroprogression. *Neural Plast.* 2014;2014:360481

Barrientos R, Kitt MM, Watkins LR, Maier SF. Neuroinflammation in the normal aging hippocampus. *Neuroscience.* 2015;309:84-99.

Baumeister D, Russell A, Piarante CM, Mondelli V. Inflammatory biomarker profiles of mental disorders and their relation to clinical, social and lifestyle factors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2014;49(6):841–49.

Bavaresco DV, Quevedo J, Soares JC, Valvassori SS. Staging models and neuroprogression in bipolar disorder. In Soares JC, Walss-Bass C, Brambilla P. *Bipolar Disorder Vulnerability.* Elsevier, 2018.

Bellivier F, Geoffroy PA, Etain B, Scott J. Sleep- and circadian rhythm-associated pathways as therapeutic targets in bipolar disorder. *Expert Opin Ther Targets.* 2015;19(6):747-63.

Benca R, Duncan MJ, Frank E, McClung C, Nelson RJ, Vicentic A. Biological rhythms, higher brain function, and behavior: Gaps, opportunities, and challenges. *Brain Res Rev.* 2009;62(1):57-70.

Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M, Malhi GS, Bourin M, Kapczinski F, Norman T. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2007;(434):41-9.

Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, Yücel M, Gama CS, Dodd S, Dean B, Magalhães PV, Amminger P, McGorry P, Malhi GS. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):804-17.

Bernstein EE, Nierenberg AA, Deckersbach T, Sylvia LG. Eating behavior and obesity in bipolar disorder. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2015; 49(6):566-72.

Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. "ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risk of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents," *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(18):1502-17.

Blanco C, Compton WM, Saha TD, Goldstein BI, Ruan WJ, Huang B, Grant BF. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions - III. *J Psychiatr Res.* 2017;84:310-17.

Blouin M, Tremblay A, Jalbert ME, Venables H, Bouchard RH, Roy MA, Alméras N. Adiposity and eating behaviors in patients under second generation antipsychotics. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(8):1780-7.

Borre Y, Lemstra S, Westphal KG, Morgan ME, Olivier B, Oosting RS. Celecoxib delays cognitive decline in an animal model of neurodegeneration. *Behav Brain Res.* 2012;234:285-291.

Borre Y, Lemstra S, Westphal KG, Morgan ME, Olivier B, Oosting RS. Celecoxib delays cognitive decline in an animal model of neurodegeneration. *Behav Brain Res.* 2012;234:285-291.

Bowen R, Balbuena L, Baetz M, Schwartz L. Maintaining sleep and physical activity alleviate mood instability. *Prev Med.* 2013;57(5):461-5.

Braden GL, O'Shea MH, Mulhern JG, Germain MJ. Acute renal failure and hyperkalaemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(5):1149-53.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para avaliação de marcadores de consumo alimentar na atenção básica [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 33 p.il.

Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014;15;218(1-2):61-8.

Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, McDonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, Murray RM. Heritability estimates for psychotic disorders: the Mandsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(2):162-8.

Carvalho WA, Carvalho RDS, Rios-Santos F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *Rev. Bras. Anestesiol.* 2004;54(3): 448-64.

Casolini P, Catalani A, Zuena AR, Angelucci L. Inhibition of COX-2 reduces the age-dependent increase of hippocampal inflammatory markers, corticosterone secretion, and behavioral impairments in the rat. *J Neurosci Res.* 2002;68:337-343.

Castaño-Ramírez OM, Sepúlveda-Arias JC, Duica K, Díaz Zuluaga AM, Vargas C, López-Jaramillo C. Inflammatory Markers in the Staging of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2018;47(2):119-128.

Chen SK, Tvrdik P, Peden E, Cho S, Wu S, Spangrude G, Capecchi MR. Hematopoietic origin of pathological grooming in Hoxb8 mutant mice. *Cell.* 2010;141(5):775-85.

Cheniaux E. The pharmacological treatment of bipolar disorder: a systematic and critical review of the methodological aspects of modern clinical trials. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2011;33(1):72-80.

Colpo GD, Leboyer M, Dantzer R, Trivedi MH, Teixeira AL. Immune-based strategies for mood disorders: facts and challenges. *Expert. Rev. Neurother.* 2018;18(2):139-52.

Costa AMN. Bipolar disorder: burden of disease and related costs. *Rev Psiquiátr. Clín.* 2008;35(3):104-10.

Costa S, Alencar AP, Nascimento Neto PJ, dos Santos Mdo S, da Silva CG, Pinheiro Sde F, Silveira RT, Bianco BA, Pinheiro RF Jr, de Lima MA, Reis AO, Rolim Neto ML. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* 2015;170:237-54.

Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet* 2013;381:1654–62.

Cuellar AK, Johnson SL, Winters R. Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clin Psychol Rev.* 2005;25(3):307-39.

D'Addario C, Palazzo MC, Benatti B, Grancini B, Pucci M, Di Francesco A, Camuri G, Galimberti D, Fenoglio C, Scarpini E, Altamura AC, Maccarrone M, Dell'Osso B. Regulation of gene transcription in bipolar disorders: role of DNA methylation in the relationship between prodynorphin and brain derived neurotrophic factor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;82:314-21.

Dallaspezia S, Benedetti F. Chronobiology of bipolar disorder: therapeutic implication. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17:606.

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;43(9):46–56.

de Moura AB, Rossi FE, Inoue DSi, Neto JCR, Lira FS. Imunometabolismo e Exercício Físico: Uma nova fronteira do conhecimento. *Motri.* 2017;13(1):85-98.

de Sá Filho AS, Moura AMS, Lamego MK, Rocha NBF, Paes F, Oliveira AC, Lattari E, Rimes R, Manochio J, Budde H, Wegner M, Mura G, Arias-Carrión O, Cheniaux E,

Yuan T, Nardi AE, Machado S. Potential therapeutic effects of physical exercise for bipolar disorder. *Alvos de drogas do CNS Neurol Disord*. 2015;14(10):1255-9.

Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ*. 2001;323(7305):157-62

Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAS, Hallak JEC, Labate CM, Zuardi AW. Reliability of the structured clinical interview for DSM-IV – clinical version translated into portuguese. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(3):156-9.

Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000;118(2):503-8

D'Mello C, Swain MG. Immune-to-Brain Communication Pathways in Inflammation-Associated Sickness and Depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;31:73-94.

Dols A, Beekman A. Older Age Bipolar Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2018;41(1):95-110.

Dopierala E, Chrobak AA, Kapczinski F, Michalak M, Tereszko A, Ferencztajn-Rochowiak E, Dudek D, Dembinska-Krajewska D, Siwek M, Jaracz J, Rybakowski JK. The Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry in patients with bipolar disorder: correlation with affective temperaments and schizotypy. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2016;38(4):325-8.

Doty KR, Guillot-Sestier MV, Town T. The role of the immune system in neurodegenerative disorders: adaptive or maladaptive?. *Brain Res*. 2015;1617:155-73.

Duarte Faria A, Cardoso Tde A, Campos Mondin T, Souza LD, Magalhaes PV, Patrick Zeni C, Silva RA, Kapczinski F, Jansen K. Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: A community study with drug-naïve young adults. *J Affect Disord*. 2015;186:145-8.

Duncan BB, Chor D, Aquino EML, Bensenor IM, Mill JG, Schmidt MI, Lotufo PA, Vigo A, Barreto SM. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. *Rev Saúde Pública*. 2012;46(Suppl.1):126-34.

Einat H, Yuan P, Gould TD, Li J, Du J, Zhang L, Manji HK, Chen G. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation. *J Neurosci*. 2003;23(19):7311-6.

Elman I, Borsook D, Lukas SE. Food intake and reward mechanisms in patients with schizophrenia: implications for metabolic disturbances and treatment with second-generation antipsychotic agents. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2091-120.

Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Williams SM, Romans SE. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(6):486-91

Eyre HA, Air T, Proctor S, Rositano S, Baune BT. A critical review of the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;57:11-6.

Farhi A, Cohen AD, Shovman O, Comaneshter D, Amital H, Amital D. Bipolar disorder associated with rheumatoid arthritis: A case-control study. *J Affect Disord*. 2016;189:287-9.

Faridhosseini F, Sadeghi R, Farid L, Pourgholami M. Celecoxib: a new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Hum. Psychopharmacol*. 2014; 29: 216-223.

Felger JC, Alagbe O, Hu F, Mook D, Freeman AA, Sanchez MM, Kalin NH, Ratti E, Nemeroff CB, Miller AH. Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: a nonhuman primate model of cytokine-induced depression. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11):1324-33.

Fernandes BS, Gama GC, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, de Lucena D, Kunz M, Gomes FA, 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):995-1004.

Ferrari AJ, Baxter AJ, Whiteford HA. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011;134(1-3):1-13.

Ferrari AJ, Norman RE, Freedman G, Baxter AJ, Pirkis JE, Harris MG, Page A, Carnahan E, Degenhardt L, Vos T, Whiteford HA. The burden attributable to mental and substance use disorders as risk factors for suicide: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One*. 2014;9(4):e91936.

Findling RL, Stepanova E, Youngstrom EA, Young AS. Progress in diagnosis and treatment of bipolar disorder among children and adolescents: an international perspective. *Evid Based Ment Health*. 2018;21(4):177-81.

Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase enzymes: regulation and function. *Curr Pharm Des*. 2004;10(6):577-88.

Fond G, Hamdani N, Kapczinski F, Boukouaci W, Drancourt N, Dargel A, Oliveira J, Le Guen E, Marlinge E, Tamouza R, Leboyer M. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(3):163-79.

Fries GR, Walss-Bass C, Bauer ME, Teixeira AL. Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;177:12-19.

Gałecki P, Gałecka E, Maes M, Chamielec M, Orzechowska A, Bobińska K, Lewiński A, Szemraj J. The expression of genes encoding for COX-2, MPO, iNOS, and sPLA2-IIA in patients with recurrent depressive disorder. *J Affect Disord.* 2012;138(3):360-6.

García-Rayado G, Navarro M, Lanas A. NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11:1031-1043.

Garófolo A, Petrilli AS. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Revista de Nutrição.* 2006, 19(5):611-621.

Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet.* 2013;38:1672-82.

Giglio, LMF, Magalhães PV, Andrezza AC, Walz JC, Jakobson L, Rucci P, Rosa AR, Hidalgo MP, Vieta E, Kapczinski F. Development and use of a biological rhythm interview. *J Affect Disord.* 2009;118(1-3):161-5.

Giridharan VV, Sayana P, Pinjari OF, Ahmad N, da Rosa MI, Quevedo J, Barichello T. Postmortem evidence of brain inflammatory markers in bipolar disorder: a systematic review. *Mol Psychiatry.* 2019.

Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord.* 2009;11(6):657-62.

Goldstein BI, Kemp DE, Soczynska JK, McIntyre RS. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(8):1078-90.

Goldstein BI, Liu SM, Zivkovic N, Schaffer A, Chien LC, Blanco C. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar Disord.* 2011;13(4):387-95.

Gould E, Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry.* 1999;46(11):1472-9.

GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.) Disponível em: <grade.pro.org> Acesso em: 04 fev. 2018.

Grant W. Cannon, MD, Ferdinand C. Breedveld, MD. Efficacy of cyclooxygenase-2 - specific inhibitors. *Am J Med.* 2001;110(Suppl 3A):6S-12S.

Griffin P, Dimitry JM, Sheehan PW, Lananna BV, Guo C, Robinette ML, Hayes ME, Cedeño MR, Nadarajah CJ, Ezerskiy LA, Colonna M, Zhang J2, Bauer AQ, Burris TP, Musiek ES. Circadian clock protein Rev-erba regulates neuroinflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(11):5102-7.

Gurpegui M, Martínez-Ortega JM, Gutiérrez-Rojas L, Rivero J, Rojas C, Jurado D. Overweight and obesity in patients with bipolar disorder or schizophrenia compared with a non-psychiatric sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;37(1):169-75.

Gurvich A, Begemann M, Dahm L, Sargin D, Miskowiak K, Ehrenreich H. A role for prostaglandins in rapid cycling suggested by episode-specific gene expression shifts in peripheral blood mononuclear cells: a preliminary report. *Bipolar Disord*. 2014;16(8):881-8.

Hallgren M, Stubbs B, Vancampfort B, Lundin A, Jääkallio P, Forsell Y. Treatment guidelines for depression: greater emphasis on physical activity is needed. *Eur Psychiatry*. 2017;40:1-3.

Hamazaki K, Hamazaki T, Inadera H. Fatty acid composition in the postmortem amygdala of patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2012;46(8):1024-8.

Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014;169(Suppl1):S12-6.

Hope S, Dieset I, Agartz I, Steen NE, Ueland T, Melle I, et, al. Affective symptoms are associated with markers of inflammation and immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2011;45:1608-1616.

Horrobin DF, Lieb J. A biochemical basis for the actions of lithium on behaviour and on immunity: relapsing and remitting disorders of inflammation and immunity such as multiple sclerosis or recurrent herpes as manic-depression of the immune system. *Med Hypotheses*. 198;7(7):891-905.

Hsu CC, Chen SC, Liu CJ, Lu T, Shen CC, Hu YW, Yeh CM, Chen PM, Chen TJ, Hu LY. Rheumatoid arthritis and the risk of bipolar disorder: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2014;9(9):e107512.

Husain MI, Chaudhry IB, Hamirani MM, Minhas FA, Kazmi A, Hodsoll J, Haddad PM, Deakin JF, Husain N, Young AH. Minocycline and celecoxib as adjunctive treatments for bipolar depression: a study protocol for a multicenter factorial design randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;13:1-8.

Husain MI, Strawbridge R, Stokes PR, Young AH. Anti-inflammatory treatments for mood disorders: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2017;31(9):1137-48.

Hyman S, Chisholm D, Kessler R, Patel V, Whiteford H. Mental disorders. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, Jha P, Mills A, Musgrove P. editores. *Source Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2<sup>a</sup> ed. Washington: World Bankp; 2006:605-25.

Janney CA, Fagiolini A, Swartz HA, Jakicic JM, Holleman RG, Richardson CR. Are adults with bipolar disorder active? Objectively measured physical activity and sedentary behavior using accelerometry. *J Affect Disord*.2014;154:498-504

Jeste DV, Alexopoulos GS, Bartels SJ, Cummings JL, Gallo JJ, Gottlieb GL, Halpain MC, Palmer BW, Patterson TL, Reynolds CF 3rd, Lebowitz BD. Consensus statement on the upcoming crisis in geriatric mental health: research agenda for the next 2 decades. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(9):848-53.

Jewell L, Abtan R, Scavone A, Timmins V, Swampillai B, Goldstein BI. Preliminary evidence of disparities in physical activity among adolescents with bipolar disorder. *Mental Health Phys Act*. 2015;8:62-7.

Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord*. 2003;73(1-2):123-31.

Kaltenboeck A, Winkler D, Kasper S. Bipolar and related disorders in DSM-5 and ICD-10. *CNS Spectr*. 2016;21(4):318-23.

Kapczinski F, Fernandes BS, Sant'Anna MK, Gama CS, Yatham LN, Berk M. The concept of staging in bipolar disorder: the role of BDNF and TNF-alpha as biomarkers. *Acta Neuropsychiatr*. 2009;21:272-4.

Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-Sant'anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2008;32(4):675-92.

Kargar M, Yoosefi A, Akhondzadeh S, Artonian V, Ashouri A, Ghaeli P. Effect of Adjunctive Celecoxib on BDNF in Manic Patients Undergoing Electroconvulsive Therapy: a Randomized Double Blind Controlled Trial. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48:268-73.

Kargar M, Yousefi A, Mojtahedzadeh M, Akhondzadeh S, Artounian V, Abdollahi, A, Ahmadvand A, Ghaeli P. Effects of celecoxib on inflammatory markers in bipolar

patients undergoing electroconvulsive therapy: a placebo-controlled, double-blind, randomised study. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13880.

Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(4):447-58.

Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, Birnbaum H, Greenberg P, Hirschfeld RM. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1561-8.

Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*. 1997;27(5):079-89.

Ketter TA, Sarma K, Silva R, Kroger H, Cucchiaro J, Loebel A. Lurasidone in the long-term treatment of patients with bipolar disorder: a 24-week open-label extension study. *Depress Anxiety*. 2016;33(5):424-34.

Kim HW, Rapoport SI, Rao JS. Altered arachidonic acid cascade enzymes in postmortem brain from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry*. 2011;16(4):419-28.

Kraepelin E. Manic-depressive illness and paranoia. Edinburgh: ES Livingstone, 1921.

Krause DL, Riedel M, Müller N, Weidinger E, Schwarz MJ, Myint AM. Effects of antidepressants and cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokines and kynurenines in stimulated in vitro blood culture from depressed patients. *Inflammopharmacology*. 2012;20(3):169-76.

Krogh J, Hjorthøj C, Speyer H, Gluud C, Nordentoft M. Exercise for patients with major depression: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e014820.

Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins patologia básica. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

Kuppili PP, Menon V, Chandrasekaran V, Navin K. Biological rhythm impairment in bipolar disorder: A state or trait marker? *Indian J Psychiatry*. 2018;60(4):404-9.

Larochelle C, Uphaus T, Prat A, Zipp F. Secondary Progression in Multiple Sclerosis: Neuronal Exhaustion or Distinct Pathology? *Trends Neurosci*. 2016;39(5):325-339.

Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, Kupfer DJ. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord.* 2012;141(1):1-10.

Leese PT, Hubbard RC, Karim A, Isakson PC, Yu SS, Geis GS. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol.* 2000;40(2):124-32.

Legler DF, Krause P, Scandella E, Singer E, Groettrup M. Prostaglandin E2 is generally required for human dendritic cell migration and exerts its effect via EP2 and EP4 receptors. *J Immunol.* 2006;176(2):966-73.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic review and meta-analysis of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339: b2700.

Lima IVM, Sougey EB, Vallada FHP. Genética dos transtornos afetivos. *Rev Psiquiatr Clín.* 2004;31(1):34-9.

Lima RR, Costa AMR, Souza RD, Gomesleal W. Inflamação em doenças neurodegenerativas. *Rev Para Med.* 2007;21(2):29-34.

Lopes-Borges J, Valvassori SS, Varela RB, Tonin PT, Vieira JS, Gonçalves CL, Streck EL, Quevedo J. Histone deacetylase inhibitors reverse manic-like behaviors and protect the rat brain from energetic metabolic alterations induced by ouabain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015;128:89-95.

López-Muñoz F, Shen WW, D'Ocon P, Romero A, Álamo C. A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):E2143.

Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015;523(7560):337-41.

Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193:265-75.

Lund C, Tomlinson M, De Silva M, Fekadu A, Shidhaye R, Jordans M, Petersen I, Bhana A, Kigozi F, Prince M, Thornicroft G, Hanlon C, Kakuma R, McDaid D, Saxena S, Chisholm D, Raja S, Kippen-Wood S, Honikman S, Fairall L, Patel V. Prime. A programme to reduce the treatment gap for mental disorders in five low- and middle-income countries. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001359.

Machado-Vieira R, Bressan RA, Frey B, Soares, Jair C. Neurobiological basis of bipolar disorder. *Archives of Clinical Psychiatry.* 2005, 32(Suppl. 1):28-33.

Maddu N, Raghavendra PB. Review of lithium effects on immune cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2015;37(2):111-25.

Magalhães PVS, Costa MH, Pinheiro RT. Epidemiologia do transtorno bipolar. In: Kapczinski, F; Quevedo, J. editores. *Transtorno Bipolar. Teoria e clínica*. 2a ed. Porto Alegre: Artmed; 2016. p 320.

Magalhães PVS, Fries GR, Kapczinski F. Peripheral markers and the pathophysiology of bipolar disorder. *Rev Psiquiatr Clín*. 2012;39(2):60-7.

Maida ME, Hurley SD, Daeschner JA, Moore AH, O'Banion MK. Cytosolic prostaglandin E2 synthase (cPGES) expression is decreased in discrete cortical regions in psychiatric disease. *Brain Res*. 2006;1103(1):164-72.

Manji HK, Chen G. PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Mol Psychiatry*. 2002;7(Suppl1):S46-56.

Marquez C, Taintor Z, Schwartz MA. Diagnosis of manic depressive illness in blacks. *Compr Psychiatry*. 1985;26(4):337-41.

Martin K, Woo J, Timmins V, Collins J, Islam A, Newton D, Goldstein BI. Binge eating and emotional eating behaviors among adolescents and young adults with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2016;195:88-95.

Mao R, Zhang C, Chen J, Zhao G, Zhou R, Wang F, Xu J, Yang T, Su Y, Huang J, Wu Z, Cao L, Wang Y, Hu Y, Yuan C, Yi Z, Hong W, Wang Z, Peng D, Fang Y. Different levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord*. 2018;237:65-72.

McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Dwivedi Y, Pandey GN. Selective deficits in erythrocyte docosahexaenoic acid composition in adult patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2010;126(1-2):303-11.

McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, Kemp DE, Nguyen HT, Kahn LS, Kucyi A, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Lachowski A, Kim B, Nathanson J, Alsuwaidan M, Taylor VH. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord*. 2010;126(3):366-87.

McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, Wilkins K, Panjwani G, Bouffard B, Bottas A, Kennedy SH. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatr Serv*. 2006;57(8):1140.

McIntyre RS, Subramaniapillai M, Lee Y, Pan Z, Carmona NE, Shekotikhina M, Rosenblat JD, Brietzke E, Soczynska JK, Cosgrove VE, Miller S, Fischer EG, Kramer NE, Dunlap K, Suppes T, Mansur RB. Efficacy of Adjunctive Infliximab vs Placebo in

the Treatment of Adults With Bipolar I/II Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019.

Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:1161–92.

Melo MCA, Garcia RF, de Araújo CFC, Rangel DM, de Bruin PFC, de Bruin VMS. Physical activity as prognostic factor for bipolar disorder: An 18-month prospective study. *J Affect Disord*. 2019;251:100-106.

Mendes RT, Stanczyk CP, Sordi R, Otuki MF, dos Santos FA, Fernandes D. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(5):767-82.

Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543–52.

Merikangas KR, Jin 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;68(3):241-51.

Merikangas KR, Pato M. Recent developments in the epidemiology of bipolar disorder in adults and children: magnitude, correlates, and future directions. *Clinical Psychology*. 2009;16(2):121-33.

Michelon L, Vallada H. Genetics of bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(3):12-6.

Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Dep Anx*. 2013;30(4):297-306.

Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;165(9):732-41.

Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Orientações para avaliação de marcadores de consumo alimentar na atenção básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

Mirjany M., Ho L, Pasinetti GM. Role of cyclooxygenase-2 in neuronal cell cycle activity and glutamate-mediated excitotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301:494-500.

Mitchell PB, Johnston AK, Frankland A, Slade T, Green MJ, Roberts G, Wright A, Corry J, Hadzi-Pavlovic D. Bipolar disorder in a national survey using the World Mental

Health Version of the Composite International Diagnostic Interview: the impact of differing diagnostic algorithms. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;127(5):381-93.

Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry.* 2013;74(1):15-25.

Mondin TC, Cardoso TA, Souza LDM, Jansen K, da Silva Magalhães PV, Kapczinski F, da Silva RA. Mood disorders and biological rhythms in young adults: A large population-based study. *J Psychiatr Res.* 2017;84:98-104.

Monteleone P, Maj M. The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(10):701-11.

Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):40-5.

Moreira ALR, Van Meter A, Genzlinger J, Youngstrom EA. Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Adult Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(9):e1259-69.

Morsel AM, Morrens M, Sabbe B. An overview of pharmacotherapy for bipolar I disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(3):203-22.

Moura Souza A, Bezerra IN, Cunha DB, Sichieri R. Evaluation of food intake markers in the Brazilian surveillance system for chronic diseases - VIGITEL (2007-2009). *Rev. bras. epidemiol.* 2011;14(Suppl 1):44-52.

Mousavi SY, Khezri R, Karkhaneh-Yousefi MA, Mohammadinejad P, Gholamian F, Mohammadi MR, Zeinoddini A, Akhondzadeh S. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial on Effectiveness and Safety of Celecoxib Adjunctive Therapy in Adolescents with Acute Bipolar Mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27:494-500.

Muneer A. Wnt and GSK3 Signaling Pathways in Bipolar Disorder: Clinical and Therapeutic Implications. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017;15(2):100-114.

Munkholm K, Vinberg M, Kessing LV. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2013a;144(1-2):16-27.

Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2013b;47(9):1119-33.

Munkholm K, Vinberg M, Kessing LV. Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2016;21(2):216-28.

Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fèvre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gonzalez-Medina D, Gosselin R, Grainger R, Grant B, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laden F, Laloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Levinson D, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mock C, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leòn FR, Ronfani

L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahrzad S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiebe N, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, AlMazroa MA, Memish ZA. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.

Nassar A, Azab AN. Effects of lithium on inflammation. *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(6):451-8.

Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, Bowden CL, Soares JC. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(2):87-94.

Neto JG, Junior MSC, Hubner CK. Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D): Revisão dos 40 anos de sua utilização. *Ver Fac Ciênc Méd*. 2001;3(1):10-4.

Neto PRN, Carvalho AF. Manejo de casos refratários de transtorno bipolar. In: Kapczinski, F; Quevedo, J. editores. *Transtorno Bipolar. Teoria e clínica*. 2a ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.

Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord*. 2010;12(1):1-9.

O'Donovan A, Rush G, Hoatam G, Hughes BM, McCrohan A, Kelleher C, O'Farrelly C, Malone KM. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2013; 30(4):307-14.

O'Neil A, Quirk SE, Housden S, Brennan SL, Williams LJ, Pasco JA, Berk M, Jacka FN. Relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. *Am J Public Health*. 2014;104(10):e31-e42

Organization WH. *The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. Geneva: World Health Organization; 2002.

Ozdemircan A, Dasedemir S, Kucukali CI, Bireller ES, Ozturk H, Cakmakoglu B. COX-2 gene variants in bipolar disorder-I. *Psychiatr Danub*. 2015;27(4):385-9.

Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S, Mansell W, Varese F. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016;209(6):454-9.

Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F. Immunoneuropsychiatry - novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(6):317-328.

Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A, Waltoft BL, Agerbo E, McGrath JJ, Mortensen PB, Eaton WW. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(5):573-81.

Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 2001;111(1):64-7.

Pereira CS, Padoan CS, Garcia LF, Patusco L, Magalhães PVS. Barriers and facilitators perceived by people with bipolar disorder for the practice of exercise: a qualitative study. *Trends Psychiatry Psychother*. 2019;41(1):1-8.

Pettersson E, Lichtenstein P, Larsson H, Song J; Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Working Group of the iPSYCH-Broad-PGC Consortium, Autism Spectrum Disorder Working Group of the iPSYCH-Broad-PGC Consortium, Bipolar Disorder Working Group of the PGC, Eating Disorder Working Group of the PGC, Major Depressive Disorder Working Group of the PGC, Obsessive Compulsive Disorders and Tourette Syndrome Working Group of the PGC, Schizophrenia CLOZUK, Substance Use Disorder Working Group of the PGC, Agrawal A, Børglum AD, Bulik CM, Daly MJ, Davis LK, Demontis D, Edenberg HJ, Grove J, Gelernter J, Neale BM, Pardiñas AF, Stahl E, Walters JTR, Walters R, Sullivan PF, Posthuma D, Polderman TJC. Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls. *Psychol Med*. 2018;49(7):1166-1173.

Piccirillo LJ, Gonçalves MFR, Clemente ELS, Gomes, MB. Marcadores de inflamação em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2004, 48(2):253-260.

Plans L, Barrot C, Nieto E, Rios J, Schulze TG, Papiol S, Mitjans M, Vieta E, Benabarre A. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *J Affect Disord*. 2019;242:111-22.

Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M, Sher L, Amore M, Rihmer Z, Girardi P. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord*. 2013;15(5):457-90.

Pomponi M, Janiri L, La Torre G, Di Stasio E, Di Nicola M, Mazza M, Martinotti G, Bria P, Lippa S, Natili R, Pomponi MF. Plasma levels of n-3 fatty acids in bipolar patients: deficit restricted to DHA. *J Psychiatr Res.* 2013;47(3):337-42.

Post RM, Fleming J, Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *J Psychiatr Res.* 2012;46(5):561-73.

Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27:24-31.

Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang & Dale farmacologia.* Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 778 p. ISBN 9788535241723.

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

Rao JS, Keleshian VL, Klein S, Rapoport SI. Epigenetic modifications in frontal cortex from Alzheimer's disease and bipolar disorder patients. *Transl Psychiatry.* 2012;2:e132.

Rao JS, Lee HJ, Rapoport SI, Bazinet RP. Mode of action of mood stabilizers: is the arachidonic acid cascade a common target? *Mol Psychiatry.* 2008;13(6):585-96.

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

Rizzo LB, Costa LG, Mansur RB, Swardfager W, Belangero SI, Grassi-Oliveira R, McIntyre RS, Bauer ME, Brietzke E. The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: implications for clinical care and research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;42:157-69.

Roda A, Chendo I, Kuns M. Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother.* 2015;37(1):3-11.

Rosa AR, Kapczinski F, Oliva R, Stein A, Barros HMT. Monitoring the compliance to lithium treatment, *Rev Psiquiá Clin.* 2006;33(5):249-61.

Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, Kessing LV, Vinberg M, Baune BT, Mansur RB, Brietzke E, Goldstein BI, McIntyre RS. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2016;18(2):89-101.

Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. *Brain Sci.* 2017;7(11):E144.

Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatr Clin North Am.* 2016;39(1):125-37

Ross BM, Brooks RJ, Lee M, Kalasinsky KS, Vorce SP, Seeman, et. al. Cyclooxygenase inhibitor modulation of dopamine-related behaviours. *Eur J Pharmacol.* 2002;450:141-151.

Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry.* 2009;165(9):760-9.

Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018;8(9):251-69.

Rowland T, Perry BI, Uptegrove R, Barnes N, Chatterjee J, Gallacher D, Marwaha S. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. *Br J Psychiatry.* 2018;213(3):514-525.

Ruedi-Bettschen D, Zhang W, Russig H, Fergert B, Weston A, Pedersen EM, Feldon J, Pryce CR. Early deprivation leads to altered behavioural, autonomic and endocrine responses to environmental challenge in adult Fischer rats. *Eur J Neurosci.* 2006;24:2879-93.

Sang N, Chen C. Lipid signaling and synaptic plasticity. *Neuroscientist* 2006;12(5):425-34.

Saunders EF, Reider A, Singh G, Gelenberg AJ, Rapoport SI. Low unesterified: esterified eicosapentaenoic acid (EPA) plasma concentration ratio is associated with bipolar disorder episodes, and omega-3 plasma concentrations are altered by treatment. *Bipolar Disord.* 2015;17(7):729-42.

Sayana P, Colpo GD, Simoes LR, Giridharan VV, Teixeira AL, Quevedo J, Barichello T. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J Psychiatr Res.* 2017;92:160-182

Scaini G, Rezin GT, Carvalho AF, Streck EL, Berk M, Quevedo J. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and translational implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;68:694-713.

Schmidley JW, Dadson J, Iyer RS, Salomon RG. Brain tissue injury and blood-brain barrier opening induced by injection of LGE2 or PGE2. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids.* 1992;47(2):105-10.

Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, Demyttenaere K, de Girolamo G, Haro JM, Jin R, Karam EG, Kovess-Masfety V, Levinson D, Medina Mora ME, Ono Y, Ormel J, Pennell BE, Posada-Villa J, Sampson NA, Williams D, Kessler RC. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):785-95.

Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(2):77-103.

Silva AR, Sgnaolin V, Nogueira EL, Loureiro F, Engroff P, Gomes I. Doenças crônicas não transmissíveis e fatores sociodemográficos associados a sintomas de depressão em idosos. *J Bras Psiquiatr*. 2017;66(1):45-51.

Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, Miller AH. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol*. 2005;18(1):41-78.

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000;284(10):1247-55.

Strieter RM, Koch AE, Antony VB, Fick RB Jr, Standiford TJ, Kunkel SL. The immunopathology of chemotactic cytokines: the role of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1. *J Lab Clin Med*. 1994;123(2):183-97.

Subramaniam M, Abidin E, Vaingankar JA, Chong SA. Prevalence, correlates, comorbidity and severity of bipolar disorder: results from the Singapore Mental Health Study. *J Affect Disord*. 2013b;146(2):189.

Subramaniam M, Abidin E, Vaingankar JA, Nan L, Heng D, Mccrone P, Chong SA. Impact of psychiatric disorders and chronic physical conditions on health-related quality of life: Singapore Mental Health Study. *J Affect Disord*. 2013a;147(1-3):325-30.

Swardfager W, Hennebelle M, Yu D, Hammock BD, Levitt AJ, Hashimoto K, Taha AY. Metabolic/inflammatory/vascular comorbidity in psychiatric disorders; soluble epoxide hydrolase (sEH) as a possible new target. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;87:56-66.

Tatay-Manteiga A, Balanzá-Martínez V, Bristot G, Tabarés-Seisdedos R, Kapczinski F, Cauli O. Clinical staging and serum cytokines in bipolar patients during euthymia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;77:194-201.

Teasdale SB, Ward PB, Samaras K, Firth J, Stubbs B, Tripodi E, Burrows TL. Dietary intake of people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019;214(5):251-59.

Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL, Reischak-Oliveira A. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2014;13(2):108-115.

Teixeira AL, Salem H, Frey BN, Barbosa IG, Machado-Vieira R. Update on bipolar disorder biomarker candidates. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16(11):1209-20.

Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2003;5:231–42.

Valvassori SS, Bavaresco DV, Feier G, Cechinel-Recco K, Steckert AV, Varela RB, Borges C, Carvalho-Silva M, Gomes LM, Streck EL, Quevedo J. Increased oxidative stress in the mitochondria isolated from lymphocytes of bipolar disorder patients during depressive episodes. *Psychiatry Res*. 2018;264:192-201.

Valvassori SS, Tonin PT, Varela RB, Carvalho AF, Mariot E, Amboni RT, Bianchini G, Andersen ML, Quevedo J. Lithium modulates the production of peripheral and cerebral cytokines in an animal model of mania induced by dextroamphetamine. *Bipolar Disord*. 2015;17(5):507-17

van den Ameele S, van Diermen L, Staels W, Coppens V, Dumont G, Sabbe B, Morrens M. The effect of mood-stabilizing drugs on cytokine levels in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2016;203:364-373.

Vancampfort D, Firth J, Schuch F, Rosenbaum S, de Hert M, Mugisha J, Probst M, Stubbs B. Physical activity and sedentary behavior in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;201:145-52

Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Rosenbaum S, Schuch FB, Mugisha J, Probst M, van Damme T, Carvalho AF, Stubbs B. Physical activity and suicidal ideation: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018;225:438-48

Vazquez GH, Camino S, Tondo L, Baldessarini RJ. Potential Novel Treatments for Bipolar Depression: Ketamine, Fatty Acids, Anti-inflammatory Agents, and Probiotics. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(8):858-69.

Viana MC, Andrade LH. Lifetime Prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;34(3):249-60.

Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, Gao K, Miskowiak KW, Grande I. Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4:18008.

Vieta E, Günther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, Åström M, Paulsson B. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(8):1029-49.

Vilela JAA, Crippa JAS, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(9):1429-39.

Wiener CD, Moreira FP, Cardoso TA, Mondin TC, da Silva Magalhães PV, Kapczinski F, de Mattos Souza LD, da Silva RA, Oses JP, Jansen K. Inflammatory cytokines and functional impairment in drug-free subjects with mood disorder. *J Neuroimmunol*. 2017;307:33-6.

Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, Svensson C, Luo ZD, Isakson PC. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *J. Neurosc*. 2001;21(16):5847-53.

Yatham LN, Fountoulakis KN, Rahman Z, Ammerman D, Fyans P, Marler SV, Baker RA, Carlson BX. Efficacy of aripiprazole versus placebo as adjuncts to lithium or valproate in relapse prevention of manic or mixed episodes in bipolar I patients stratified by index manic or mixed episode. *J Affect Disord*. 2013;147(1-3):365-72.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.

Zarate CA Jr, Singh J, Manji HK. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. 2006;59(11):1006-20.

Zheng W, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS, Ng CH, Müller N, Ning YP, Xiang YT. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2017;92:139-46.

## APÊNDICES

## APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

**Título da Pesquisa:** Avaliação de marcadores inflamatórios no transtorno bipolar

**Objetivo:** Avaliar o papel inflamatório no transtorno bipolar, através de avaliação biomarcadores, no soro de pacientes, durante episódio de mania, depressão ou eutímia em comparação com controles saudáveis;

**Período da coleta de dados:** 02/07/2018 a 04/06/2019

**Tempo estimado para cada coleta:** 1 hora

**Local da coleta:** Universidade do Extremo Sul Catarinense

**Pesquisador/Orientador:** Maria Inês da Rosa

**Telefone:** 48 3431-2741

**Pesquisador/Acadêmico:** Daniela Vicente Bavaresco

**Telefone:** 48 999899810

**Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UNESC**

Como convidado(a) para participar voluntariamente da pesquisa acima intitulada e aceitando participar do estudo, declaro que:

Poderei desistir a qualquer momento, bastando informar minha decisão diretamente ao pesquisador responsável ou à pessoa que está efetuando a pesquisa.

Por ser uma participação voluntária e sem interesse financeiro, não haverá nenhuma remuneração, bem como não terei despesas para com a mesma. No entanto, fui orientado(a) da garantia de ressarcimento de gastos relacionados ao estudo. Como prevê o item IV.3.g da Resolução CNS 466/2012, foi garantido a mim (participante de pesquisa) e ao meu acompanhante (quando necessário) o ressarcimento de despesas decorrentes da participação no estudo, tais como transporte, alimentação e hospedagem (quando necessário) nos dias em que for necessária minha presença para consultas ou exames.

Foi expresso de modo claro e afirmativo o direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/ indiretos e imediatos/ tardios pelo tempo que for necessário a mim (participante da pesquisa), garantido pelo(a) pesquisador(a) responsável (Itens II.3.1 e II.3.2, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

Estou ciente da garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Item IV.3.h, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

Os dados referentes a mim serão sigilosos e privados, preceitos estes assegurados pela Resolução nº 466/2012 do CNS - Conselho Nacional de Saúde - podendo eu solicitar informações durante todas as fases da pesquisa, inclusive após a publicação dos dados obtidos a partir desta.

Para tanto, fui esclarecido(a) também sobre os procedimentos, riscos e benefícios, a saber:

#### DETALHES DOS PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS NA PESQUISA

Na triagem será realizado a confirmação do diagnóstico pela SCID-I, após serão aplicadas a Escala Young para mania e Escala de Hamilton para Depressão, aplicação da entrevista PATH e escala de

TCLE CEP/UNESC – versão 2018 | Página 1 de 3



### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

rítmicos circadianos. Serão coletadas amostra de 10ml de sangue periférico para a avaliações laboratoriais bioquímicas.
<b>RISCOS</b>
Os eventos adversos mais comuns são relacionados à venopunção (coleta de sangue), tais como hipotensão, sonolência, tontura e formação de área de hematoma no local. Os entrevistados podem se sentir desconfortáveis com a aplicação dos questionários, os quais envolvem aspectos emocionais. Caso ocorra, os psicólogos e/ou psiquiatras da equipe avaliarão a necessidade de interrupção momentânea da entrevista e darão o suporte necessário.
<b>BENEFÍCIOS</b>
Sem benefícios direto para o paciente.

Declaro ainda, que tive tempo adequado para poder refletir sobre minha participação na pesquisa, consultando, se necessário, meus familiares ou outras pessoas que possam me ajudar na tomada de decisão livre e esclarecida, conforme a resolução CNS 466/2012 item IV.1.C.

Diante de tudo o que até agora fora demonstrado, declaro que todos os procedimentos metodológicos e os possíveis riscos, detalhados acima, bem como as minhas dúvidas, foram devidamente esclarecidos, sendo que, para tanto, firmo ao final a presente declaração, em duas vias de igual teor e forma, ficando na posse de uma e outra sido entregue ao(à) pesquisador(a) responsável (o presente documento será obrigatoriamente assinado na última página e rubricado em todas as páginas pelo(a) pesquisador(a) responsável/pessoa por ele(a) delegada e pelo(a) participante/responsável legal).

Em caso de dúvidas, sugestões e/ou emergências relacionadas à pesquisa, favor entrar em contato com o(a) pesquisador(a) Daniela Vicente Bavaresco pelo telefone (48) 3431 2618 e/ou pelo e-mail bipolar@unesc.net.

Em caso de denúncias, favor entrar em contato com o Comitê de Ética – CEP/UNESC (endereço no rodapé da página).

O Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos (CEP) da Unesc pronuncia-se, no aspecto ético, sobre todos os trabalhos de pesquisa realizados, envolvendo seres humanos. Para que a ética se faça presente, o CEP/UNESC revisa todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos. Cabe ao CEP/UNESC a responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida na Instituição, de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas. Tem também papel consultivo e educativo, de forma a fomentar a reflexão em torno da ética na ciência, bem como a atribuição de receber denúncias e requerer a sua apuração.



### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

ASSINATURAS	
Voluntário(a)/Participante	Pesquisador(a) Responsável
_____ Assinatura	_____ Assinatura
Nome: _____	Nome: _____
CPF: _____	CPF: _____

Criciúma (SC), \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

## APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR

### 1. Identificação

1.1 Prontuário Ambulatório de Psiquiatria:

1.2 Nome Completo:

1.3 Sexo: 1- masculino 2- feminino

1.4 Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

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

1.6 Etnia: 1- branco 2- não branco

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

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

\_\_\_\_\_

3- sem ocupação (não aposentado) 4- dona de casa 5- em auxílio-doença

6- aposentado por invalidez 7- aposentado por tempo de serviço

1.9 Anos de estudo

1.10 Escolaridade: \_\_\_\_\_ grau 1- completo

2- incompleto (\_\_\_\_\_ anos de estudo completo)

1.11 Repetência escolar: \_\_\_\_\_ anos repetidos

1.12 Sabe ler e escrever: 1- sim 2- não

1.13

Endereço: \_\_\_\_\_

1.14 Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ -

1.15 Telefone para contato: 1- ( ) \_\_\_\_\_

2- ( ) \_\_\_\_\_

1.16 Peso Atual (medido): \_\_\_\_\_ Kg Altura (medidas): \_\_\_\_\_ m

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

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

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

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

1- sim 2- não 3- não sei

Se sim do tamanho \_\_\_\_\_ para tamanho \_\_\_\_\_

### 2. Característica do Transtorno

2.1 Idade do 1º episódio: \_\_\_\_\_ anos

Tempo de evolução da doença \_\_\_\_\_ anos

2.2 Tipo do 1º episódio: 1- mania 2- depressão 3- misto 4- hipomania 5- não sabe

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

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

(Com indicação médica) qual: \_\_\_\_\_

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

(Com indicação médica) qual: \_\_\_\_\_

2.6 Presença psicose no 1º episódio: 1-sim 2-não 9-não sabe

2.7 1º crise desencadeada por substância: 1- sim 2-não

Se sim: 1-antidepressivo( qual: \_\_\_\_\_) 2-maconha

3- cocaína 4- álcool 5- anorexígeno, qual ( ) Anfetamina ( ) Sibutamina

6- estimulantes (energéticos) 7-Hormônios, qual: ( ) anabolizantes ( ) tireóide

8- outros, qual: \_\_\_\_\_

2.8 Hospitalizações Psiquiátricas: 1-sim 2-não

Se sim, quantas: \_\_\_\_\_

2.9 Idade na 1º hospitalização psiquiátrica: \_\_\_\_\_ anos

Tio de episódio (DSM-IV): 1- mania 2- depressão 3- misto 4- hipomania 9-não sabe

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

Tio de episódio( DSM-IV): 1- mania 2- depressão 3- misto 4- hipomania 9-não sabe

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

2.12 Realizou ECT: 1- sim 2-não Se sim, quantas séries \_\_\_\_\_

2.13 Tentativa de suicídio: 1-sim 2-não

Se sim, números \_\_\_\_\_ vezes

Tipo de tentativa: 1- arma de fogo 2- enforcamento 3-cortar pulso

4- medicação 5- pular de local alto 6- outros, qual: \_\_\_\_\_

### 3. Hábitos

3.1 Tabagismo passado: 1-sim 2- não

Se sim, tem de uso: \_\_\_\_\_ anos

Tabagismo atual: 1-sim 2-não

Se sim, maior nº cigarros/dia \_\_\_\_\_

3.2 Uso atual: Chá 1- sim 2- não

Chimarrão 1- sim 2- não

Café 1- sim 2- não

### 4. Tratamento Psiquiátrico

4.1. Você já foi submetido a algum tratamento psiquiátrico? 1- sim 2- não

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

Nome da Medicação	Uso atual		Dose Atual(total/dia)
	Sim	Não	
Alprazolam(Frontal)	Sim	Não	
Ac.Valpróico(Depakene)/ Divalproato( Depakene)	Sim	Não	
Amitriptilina( Tryptanol)	Sim	Não	
Biperideno(Akineton)	Sim	Não	
Bupropiona(Zyban)	Sim	Não	
Carbamazepina(Tegretol)	Sim	Não	
Citalopram(Cipramil)	Sim	Não	

Clomipramina(Anafranil)	Sim	Não	
Clonazepam(Rivotril)			
Clonidina(Atensina)	Sim	Não	
Clorpromazina( Amplictil)	Sim	Não	
Clozapina(Leponex)	Sim	Não	
Diazepan(Valium)	Sim	Não	
Escitalopram( Lexadro)	Sim	Não	
Fluxetina(Prozac)	Sim	Não	
Haloperidol(Haldol)	Sim	Não	
Imipramida(Trofanil)	Sim	Não	
Lítio( Carbolitium)	Sim	Não	
Levomepromazina( Neozine)	Sim	Não	
Lamotrigina( Lamictal)	Sim	Não	
Metilfenidrato(Ritalina)	Sim	Não	
Mirtazapina ( Remeron)	Sim	Não	
Olanzapina( Zyprexa)	Sim	Não	
Paroxatina( Aropax)	Sim	Não	
Rivotril(clonazepam)	Sim	Não	
Pimozida(Orap)	Sim	Não	
Quetiapina(Soroquel)	Sim	Não	
Risperidona(Risperdal)	Sim	Não	
Sertralina(Zoloft)	Sim	Não	
Sulpirida(Equilid; Sulpan)	Sim	Não	
Venlafaxina(Efexor)	Sim	Não	
Imipramida(Trofanil)	Sim	Não	

#### 5.História Familiar de Doenças Psiquiátricas:

1- Bip V: com diagnóstico de TH Bipolar validado

7-Tentativa de Suicídio

2- Internações psiquiátricas

8-Alcool e drogas

3- Uso de Lítio

9-Depressão

4- Uso de antipsicótico

10-Transtorno Ansiosos

5- Alucinações/'ficou louco'

6-Suicídio

Parentes	+	-	?	Transtorno Psiquiátrico
Mãe				
Pai				
Irmão				
Nº Total:				
Filhos				
Nº Total:				
Avó materna				

Avô materno				
Avó paterna				
Avô paterno				

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

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

6. Fatores relacionados ao sexo feminino ( Obs: codificar para sexo masculino :9-não se aplica)

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

Se sim, Qual(is): 1-anticoncepcional oral(pílula) 2-DIU 3- Camisinha

4-Diafragma 5-Coito interrompido 6- L. Tubáia

7- Vasectomia do marido 8-Tabelinha 10-outros, qual

6.2 Gestações: 1- sim 2-não Se sim, quantas \_\_\_\_\_

( )

6.3 Partos Normais:1- sim 2-não Se sim, quantos \_\_\_\_\_

( )

6.4 Partos Cesareos:1-sim 2-não Se sim, quantos \_\_\_\_\_

( )

6.5 Abortos: 1- sim 2- não

Se sim, quantos espontâneos \_\_\_\_\_

Se sim, quantos provocados \_\_\_\_\_

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

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

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

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

14	( ) Sim	( ) Não	( ) Não sei	Quando _____	
----	---------	---------	-------------	--------------	--

Se SIM, para qualquer dos itens acima. Qual (is) doença (s) foi (ram) diagnosticada (s) por um médico?

Anote o (s) nº correspondentes nas linhas:

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

Você é portador de alguma doença não perguntada? 1-sim 2- não

Se sim, qual: \_\_\_\_\_

### 8.Desenvolvimento

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

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

1-sim 2- não 9- não sei Se sim, qual: \_\_\_\_\_

8.3Durante a sua gestação sua mãe fez uso de :

Medicações? 1-sim 2-não 9-não sei

Se sim, qual: \_\_\_\_\_

Drogas? 1-sim 2-não 9-não sei

Se sim, qual: \_\_\_\_\_

Cigarro? 1-sim 2- não 9- não sei

Alcool? 1-sim 2- não 9-não sei

8.6 Seu parto foi 1- normal 2- cesariano 9-não sei

8.7Existiu alguma complicação durante o seu nascimento como:

Prematuridade 1- sim 2-não 9 não sei

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

1-sim 2- não 9- não sei

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

1-sim 2- não 9- não sei

## APÊNDICE C – ESCALA DE ATIVIDADE FÍSICA

1- Realiza algum tipo de atividade física?

( ) Sim      ( ) Não

2- Se sim, há quanto tempo pratica?

\_\_\_\_\_ meses      \_\_\_\_\_ semanas

3- Qual a intensidade e frequência da atividade física?

Intensidade: \_\_\_\_\_ (tempo em minutos)

Frequência: \_\_\_\_\_ (quantos dias na semana)

4- Qual o tipo de atividade física realizado?

---

---

## APÊNDICE D – DEVOLUÇÃO VOLUNTÁRIOS



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
**Ciências da Saúde**  
 unesc

### AMBULATÓRIO DE PESQUISA EM TRANSTORNO BIPOLAR

Declaramos que \_\_\_\_\_ esteve presente nas Clínicas Integradas da UNESC no dia \_\_\_\_ do mês de \_\_\_\_\_ de 201\_\_ participou como voluntário(a) em pesquisa do Ambulatório de Transtorno Bipolar. Após a aplicação dos procedimentos descritos e apresentados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o paciente não apresentou necessidade de encaminhamento ou abordagem emergencial, com base na resolução nº 466 de 2012.

Criciúma, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_.

\_\_\_\_\_  
 Acadêmico responsável

\_\_\_\_\_  
 Voluntário

\_\_\_\_\_  
 Professor Responsável



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
**Ciências da Saúde**  
 unesc

## AMBULATÓRIO DE PESQUISA EM TRANSTORNO BIPOLAR

Declaramos que \_\_\_\_\_ esteve presente nas Clínicas Integradas da UNESC no dia \_\_\_\_ do mês de \_\_\_\_\_ de 201\_\_ participou como voluntário(a) em pesquisa do Ambulatório de Transtorno Bipolar. Após a aplicação dos procedimentos descritos e apresentados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com base na resolução nº 466 de 2012, o paciente demonstrou interesse e/ou necessidade de encaminhamento para atendimento \_\_\_\_\_.

Criciúma, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_.

\_\_\_\_\_  
 Acadêmico responsável

\_\_\_\_\_  
 Voluntário

\_\_\_\_\_  
 Professor Responsável

**ANEXOS**

ANEXO A – ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUTURADA PARA TRANSTORNOS DO EIXO I DO DSM-IV (SCID-I)

C - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS TRANSTORNOS PSICÓTICOS

C1

ESQUIZOFRENIA ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE

C2 C3 C4 C5 C6 C7

C8 PARANÓIDE	C9 CATATÔNICA	C10 DESORGANIZADA	C11 INDIFERENCIADA	C12 RESIDUAL
-----------------	------------------	----------------------	-----------------------	-----------------

TRANST ESQUIZOFRENIFORME ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE

C13 C14 C15

TRANST ESQUIZOAFETIVO ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE

C16 C17 C18 C19 C20

TRANST DELIRANTE ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE

C21 C22 C23 C24 C25 C26

TRANST PSICÓTICO BREVE( ) PRESENTE ( ) AUSENTE ( ) ATUAL ( ) PASSADO

C27 C28 C29 C30 C31

TRANST PSICÓTICO DEVIDO A CONDIÇÃO MEDICA GERAL ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE ( ) ATUAL ( ) PASSADO

C32 C33 C34

TRANST PSICÓTICO INDUZIDO POR SUBSTÂNCIA ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE ( ) ATUAL ( ) PASSADO

C35 C36 C37 C38

TRANST PSICÓTICO SEM OUTRA ESPECIFICAÇÃO ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE ( ) ATUAL ( ) PASSADO

C39

D - TRANSTORNO DE HUMOR

TRANST HUMOR BIPOLAR I ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE

D1 D2 D3 D4 (CODIGO)

TRANST HUMOR BIPOLAR II ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE

D5 D6 D7 D8 D9 (CODIGO)

TRANST HUMOR BIPOLAR SEM OUTRAS ESPECIFICAÇÕES ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE

D10 D11 D11 (CODIGO)

TRANST DEPRESSIVO MAIOR ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE

D13 D14 D15 D16 (CODIGO)

TRANST DEPRESSIVO MAIOR SEM OUTRA ESPECIFICAÇÃO ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE

D17 D18 D18 (CODIGO)

E - TRANSTORNOS DO USO DE ÁLCOOL E OUTRAS SUBSTÂNCIAS ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE ( ) ATUAL ( ) PASSADO

E1



**OUTROS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE**

F65 AGORAFOBIA	F66 FOBIA SOCIAL	F67 FOBIA ESPECIFICA	F68 TAG
( ) ATUAL ( ) PASSADA			

**TRANST DE ANSIEDADE SEM OUTRA ESPECIFICAÇÃO ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE ( ) ATUAL ( ) PASSADA**

F69	F70	F71

**TRANST SOMATOFORNES**

F72 TR. SOMATIZAÇÃO OU TR. SOMATOFORME INDIFERENCIADO	F73 HIPOCONDRIA	F74 TR. DISMORFICO CORPORAL
( ) ATUAL ( ) PASSADA	( ) ATUAL ( ) PASSADA	( ) ATUAL ( ) PASSADA

**TRANST ALIMENTARES ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE**

F75 ANOREXIA NERVOSA	F76 BULIMIA NERVOSA
( ) ATUAL ( ) PASSADA	( ) ATUAL ( ) PASSADA

**TRANST DE AJUSTAMENTO ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE ( ) ATUAL ( ) PASSADA**

F77	F78	F79	F80	F81

F82

**TRANST DE ANSIEDADE DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE ( ) ATUAL ( ) PASSADA**

F83	F84	F85	F86

**TRANST DE ANSIEDADE INDUZIDO POR SUBSTÂNCIA ( ) PRESENTE ( ) AUSENTE**

F87	F88	F89	F90	F91

+ PRESENTE - AUSENTE 7 INFORMAÇÃO INADEQUADA 99 INFORMAÇÃO DESCONHECIDA OU MUITO NUMEROSA
--

## ANEXO B – YMRS

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

<p><b>ESCALA DE MANIA DE YOUNG</b></p> <p><b>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 3 dias, considere os 4 anteriores e pontue considerando a média da intensidade e da frequência dos sintomas durante toda a semana.</b></p>
<p><b>1. 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.</b></p> <p>(0) Ausência de elevação do humor ou afeto.  (1) Humor ou afeto discreto ou possivelmente aumentados, quando questionado.  (2) Relato subjetivo de elevação clara de 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.</p>
<p><b>2. 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.</b></p> <p>(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 não ser acalmado).  (4) Excitação motora; hiperatividade contínua (mas não pode ser acalmado).  (X) Não avaliado</p>
<p><b>3. 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.</b></p> <p>(0) Normal, sem aumento.  (1) Discreta ou possivelmente aumentado.  (2) Descreve aumento subjetivo, quando questionado.  (3) Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto-relato de hipersexualidade.  (4) Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas.  (X) Não avaliado</p>
<p><b>4. 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.</b></p> <p>(0) Não relata diminuição do sono.  (1) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual.  (2) Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual.  (3) Relata diminuição da necessidade de sono.  (4) Nega a necessidade de sono.</p>

(X) Não avaliado.

**5. 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) Subjetividade 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.

**6. 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; verborréico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala).

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

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

(X) Não avaliado.

**7. 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 em 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 a 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 assuntos frequentemente; pensamentos muito acelerados.

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

(4) Incoerência; comunicação impossível.

(X) Não avaliado.

**8. Conteúdo:** este item compreende ideias e crenças apresentadas pelo paciente, variando, de acordo com a intensidade, de ideias novas e/ou incomuns ao paciente, ideiação 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 identidades 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 do paciente, mas questionáveis.

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

(6) Ideias supervalorizadas.

(8) Delírios.

(X) Não avaliado.

**9. 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.

## ANEXO C – HDRS

**Escala de Hamilton**

**Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado.**

**Introdução**

Gostaria de lhe fazer perguntas sobre sua última semana? Como você tem se sentido desde a última (dia da semana)? Se paciente ambulatorial: você tem trabalhado? Se não: especifique por que não?

**1. Como tem estado seu humor na última semana?**

Você tem se sentido para baixo ou deprimido? Triste? Sem esperança? Na última semana, com que frequência você se sentiu (utilize a palavra preferida pelo paciente) todos os dias? O dia inteiro? Você tem chorado?

**HUMOR DEPRESSIVO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)**

0.( ) Ausente.

1.( ) Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.

2.( ) Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.

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

4.( ) O paciente comunica quase exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não-verbal.

Se pontuou de 1-4, pergunte: há quanto tempo você tem se sentido dessa maneira?

**2. Você tem se sentido especialmente autocrítico nesta última semana, sentindo que fez coisas erradas ou decepcionou outras pessoas.**

SE SIM: Quais foram esses pensamentos?

Você tem se sentido culpado em relação a coisas que fez ou não fez?

Você tem pensado que, de alguma forma, você é responsável pela sua depressão?

Você sente que está sendo punido ficando doente?

**SENTIMENTOS DE CULPA**

0.( ) Ausente

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

2.( ) Ideias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações.

3.( ) A doença atual é um castigo.

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

**3. Nesta última semana, vice teve pensamento de que não vale a pena viver ou que você estaria melhor morto? Ou pensamentos de se machucar ou até de se matar? (deixar por último).**

SE SIM: O que tem pensamento sobre isso? Você já se machucou?

**SUICÍDIO (Fazer por último)**

0.( ) Ausente.

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

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

3.( ) Ideias ou gestos suicidas.

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

#### 4. Como tem se sentido na última semana?

Você tem alguma dificuldade em iniciar o sono? Após se deitar, quanto tempo leva para conseguir dormir? Em quantas noites nessa última semana você teve problemas para iniciar o sono?

##### **INSÔNIA INICIAL**

0. ( ) Sem dificuldades para conciliar o sono.  
 1. ( ) Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.  
 2. ( ) Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

#### 5. Durante esta última semana, você tem acordado no meio da noite?

SE SIM: você sai da cama? O que você faz? (Somente vai ao banheiro?)

Quando volta para cama você volta a dormir logo?

Você sente que seu sono é agitado ou perturbado em algumas noites?

##### **INSÔNIA INTERMEDIÁRIA**

0. ( ) Sem dificuldades.  
 1. ( ) O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.  
 2. ( ) Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto p/ urinar).

#### 6. Se cedo: Acorda com o despertador ou sozinho? A que horas você normalmente acorda (ou seja, antes de ficar deprimido)?

##### **INSÔNIA TARDIA**

0. ( ) Sem dificuldades.  
 1. ( ) Acorda de madrugada, mas volta a dormir  
 2. ( ) Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

#### 7. Como você tem passado seu tempo na última semana (quando não está no trabalho)? Você se sente interessado em saber (essas atividades) ou você tem que se esforçar? Você parou de fazer atividades que costumava fazer? Se SIM: Por que?

Há alguma coisa que você guarda ansiosamente?

(no segmento): Seu interesse voltou ao normal?

##### **TRABALHO E ATIVIDADES**

0. ( ) Sem dificuldades.  
 1. ( ) Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.  
 2. ( ) Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).  
 3. ( ) Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).  
 4. ( ) Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

#### 8. Avaliação baseada na observação durante a entrevista.

##### **RETARDO (lentidão de ideias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)**

0. ( ) Pensamento e fala normais.

1. ( ) Leve retardo à entrevista.
2. ( ) Retardo óbvio à entrevista.
3. ( ) Entrevista difícil.
4. ( ) Estupor completo.

**9. Avaliação baseada na observação durante a entrevista.**

**AGITAÇÃO**

0. ( ) Nenhuma.
1. ( ) Inquietude.
2. ( ) Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
3. ( ) Mexe-se, não consegue sentar quieto.
4. ( ) Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

**10. Você tem se sentido especialmente tenso ou irritado nesta última semana?**

Você tem estado preocupado com coisas pouco importantes, com as quais normalmente não se preocuparia? SE SIM: com o que, por exemplo?

**ANSIEDADE PSÍQUICA**

0. ( ) Sem dificuldade.
1. ( ) Tensão e irritabilidade subjetivas.
2. ( ) Preocupação com trivialidades.
3. ( ) Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
4. ( ) Medos expressos sem serem inquiridos.

**11. Na última semana, você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos?**

Leia a lista, parando após cada sintoma para a resposta.

O quanto esses sintomas o incomodaram na última semana? Quão intensos foram? Quanto tempo ou que com frequência os teve?

Nota: não considerar se claramente relacionados a medicação (por exemplo, boca seca e imipramina).

**ANSIEDADE SOMÁTICA**

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

- ( ) GI: Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;
- ( ) CV: Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;
- ( ) Respiratórios: hiperventilação, suspiros.
- ( ) 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. Moderada: mais que 2 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. Como tem estado seu apetite nesta última semana? (como se compara ao seu apetite habitual?)**

Você tem tido de se esforçar a comer?

As outras pessoas tem de insistir para você comer?

### **SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS**

0.( ) Nenhum

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

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

### **13. Como tem estado sua “energia” nesta última semana?**

Você se sente cansado o tempo todo?

Nesta última semana, você teve dor nas costas, dor de cabeça ou dor muscular?

Nesta última semana, você tem sentido um peso nos membros, nas costas ou na cabeça?

### **SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAIS**

0.( ) Nenhum

1.( ) Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias.

Perda de energia e cansaço.

2.( ) Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido.

### **14. Como tem estado seu interesse por sexo nesta semana? (Não estou lhe perguntando sobre seu desempenho sexual, mas sobre seu interesse por sexo, isto é, quanto você tem pensado nisso?)**

Houve alguma mudança em seu interesse por sexo (relação a época em que você não estava deprimido)?

Isso é algo em que você tem pensado muito? Se não: Isso é pouco habitual para você?

### **SINTOMAS GENITAIS**

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0.( ) Ausentes

1.( ) Leves ou infrequentes: perda da libido, desempenho sexual prejudicado.

2.( ) Óbvio e graves: perda completa do Interesse.

### **15. Na última semana, quanto seus pensamentos tem focalizado na sua saúde física ou no funcionamento do seu corpo (comparado ao seu pensamento habitual).**

Você se queixa muito de sintomas físicos?

Você tem-se deparado com situações em que pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho?

SE SIM: como o que, por exemplo? Com que frequência isso tem ocorrido?

### **HIPOCONDRIA**

0.( ) Ausente

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

2.( ) Preocupação com a saúde

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

4.( ) Idéias delirantes hipocondríacas.

### **16. Você perdeu algum peso desde que essa (depressão) começou? SE SIM: quando?**

SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas?

NO SEGUIMENTO: Você voltou a ganhar peso?

**PERDA DE PESO (Marcar A ou B)**

A - Quando avaliada pela história clínica

0.( ) Sem perda de peso ou perda de peso Não causada pela doença.

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.

**17. Avaliação baseada na observação****Crítica (CONSCIÊNCIA DA DOENÇA)**

0.( ) Reconhece que está deprimido e doente.

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

2.( ) Nega estar doente.

**18. Nesta última semana você se sentiu melhor ou pior em algum período específico do dia- manhã ou noite.**

SE VARIAÇÃO: Quanto pior você se sente (de manhã ou de noite)?

SE INDECISO: Um pouco pior ou muito pior?

**VARIAÇÃO DIURNA**

A - Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

0.( ) Nenhuma

1.( ) Pior de manhã.

2.( ) Pior à tarde.

B - Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.

0.( ) Nenhuma.

1.( ) Leve

2.( ) Grave

**NOTA:** Caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.

**19. Na última semana, você teve subitamente a sensação de que tudo é irreal, ou que você está em um sonho, ou separado do contato das outras pessoas de uma maneira estranha?**

Alguma situação de flutuação?

SE SIM: Quão ruim isso tem sido? Quantas vezes isso aconteceu nesta última semana?

**DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE**

Tais como: sensações de irrealidade, idéias niilistas

0.( ) Ausente

1.( ) Leve.

2.( ) Moderadas..

3.( ) Graves.

4.( ) Incapacitantes.

**20. Na última semana, você sentiu que alguém tentou te prejudicando ou te machucar?**

SE NÃO: E sobre alguém falando de você pelas costas?

SE SIM: Fale mais sobre isso.

**SINTOMAS PARANÓIDES**

- 0.( ) Nenhum.
- 1.( ) Desconfiança.
- 2.( ) Idéias de referência.
- 3.( ) Delírio de referência e perseguição.

**21. Na última semana, você teve que fazer alguma coisa várias vezes? Houve algo que você teve de fazer e refazer várias vezes, como checar se as portas estão fechadas?**

SE SIM: Você pode me dar um exemplo?

Você teve algum pensamento que não faz sentido para você, mas que fica voltando na sua cabeça sempre, sem parar?

SE SIM: Você pode me dar um exemplo?

**SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS**

- 0.( ) Nenhum.
- 1.( ) Leves.
- 2.( ) Graves.

**SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ÍTENS (EXCETO 18 A)**

**CONTAGEM TOTAL: \_\_\_\_\_(0-62)**



**ANEXO E - ESCALA DE RÍTMICOS BIOLÓGICOS****BIOLOGICAL RYTHIMS INTERVIEW OF ASSESSMENT IN NEUROPSYCHIATRY  
(BRIAN)****SONO**

- 1. Qual o seu grau de dificuldade em dormir na hora habitual?**  
(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita
- 2. Qual o seu grau de dificuldade em acordar na hora habitual?**  
(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita
- 3. Qual o seu grau de dificuldade em sair da cama na hora depois de despertar?**  
(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita
- 4. Qual seu grau de dificuldade em sentir-se descansado com o número de horas que dorme (estar descansado inclui a sensação subjetiva e desempenho normal em tarefas diárias como dirigir, raciocinar e trabalhar)?**  
(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita
- 5. Qual o seu grau de dificuldade em “desligar” nos momentos de descanso?**  
(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

**ATIVIDADES**

- 6. Qual seu grau de dificuldade em terminar todas as atividades que faz em seu trabalho?**  
(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita
- 7. Qual o seu grau de dificuldade em terminar suas atividades habituais (limpar a casa, fazer compras)?**  
(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita
- 8. Qual o seu grau de dificuldade em manter seu ritmo de atividade física (por exemplo: tomar um ônibus/ metro ou praticar um esporte – se isto faz parte de sua rotina)?**  
(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita
- 9. Qual é seu grau de dificuldade em cumprir o horário habitual de suas tarefas?**  
(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

**10. Qual é seu grau de dificuldade em manter seu nível de desejo/afetividade sexual?**

(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

#### **SOCIAL**

**11. Qual é seu grau de dificuldade em relacionar-se e comunicar-se com as pessoas com quem convive?**

(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

**12. Qual o seu grau de dificuldade em usar de forma equilibrada aparelhos eletrônicos como TV, internet, etc. (sem que isso prejudique seu contato com as pessoas com quem convive, ou gaste um número de horas desproporcionais em relação aos seus outros afazeres?)**

(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

**13. Qual o seu grau de dificuldade em ajustar suas rotinas e padrão de sono ao das pessoas com quem convive (familiares, vizinhos, amigos)?**

(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

**14. Qual o grau de dificuldade em disponibilizar tempo e atenção para as pessoas com quem convive (familiares, vizinhos, amigos)?**

(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

#### **ALIMENTAÇÃO**

**15. Qual o grau de dificuldade em manter o horário de suas refeições (café da manhã, almoço e jantar)?**

(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

**16. Qual o grau de dificuldade em manter seu padrão alimentar habitual no que se refere a não pular refeições?**

(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

**17. Qual o grau de dificuldade em manter seu padrão alimentar habitual no que se refere a quantidade de alimento ingerido?**

(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

**18. Qual o grau de dificuldade em consumir com moderação estimulantes (como café e coca-cola) ou chocolates/doces?**

(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

**RITMO PREDOMINANTE** (vespertino e matutino)

Esta parte da escala é opcional e se refere aos seus hábitos. Considere aqui os últimos 12 meses.

**19. Você tem a sensação de estar mais disposta e mais concentrado á noite?**

(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

**20. Você tem a tendência a estar mais ativo à noite (trabalho, relações interpessoais)?**

(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

**21. Você tem a sensação que pela manhã é mais produtivo?**

(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

**22. Você tem trocado seu dia pela noite?**

(1) Nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita

## ANEXO F - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE DO EXTREMO  
SUL CATARINENSE - UNESC

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS NO TRANSTORNO BIPOLAR

**Pesquisador:** Maria Inês da Rosa

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 97596418.8.0000.0119

**Instituição Proponente:** Universidade do Extremo Sul Catarinense

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.928.502

**Apresentação do Projeto:**

Adequado

**Objetivo da Pesquisa:**

Adequado

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Adequado

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Adequado

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Atendeu a recomendação.

**Recomendações:**

Adequado

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Adequado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

**Endereço:** Avenida Universitária, 1.105

**Bairro:** Universitário

**CEP:** 88.806-000

**UF:** SC

**Município:** CRICIUMA

**Telefone:** (48)3431-2506

**E-mail:** cetica@unesc.net

UNIVERSIDADE DO EXTREMO  
SUL CATARINENSE - UNESC



Continuação do Parecer: 2.028.502

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1177804.pdf	28/09/2018 13:00:26		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_FINAL.docx	28/09/2018 12:59:52	Maria Inês da Rosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	28/09/2018 12:59:14	Maria Inês da Rosa	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	04/08/2018 10:41:12	Maria Inês da Rosa	Aceito
Outros	CARTA_ACEITE_prontuario.pdf	17/07/2018 21:00:47	Maria Inês da Rosa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Aceite.pdf	17/07/2018 20:59:00	Maria Inês da Rosa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	16/07/2018 10:31:34	Maria Inês da Rosa	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	10/07/2018 13:59:10	Maria Inês da Rosa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CRICIUMA, 01 de Outubro de 2018

Assinado por:  
**RENAN ANTONIO CERETTA**  
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Universitária, 1.105  
 Bairro: Universitário CEP: 88.806-000  
 UF: SC Município: CRICIUMA  
 Telefone: (48)3431-2606 E-mail: cetica@unesc.net

## ANEXO G – REGISTRO NO PROSPERO

---

Dear Dr Bavaresco

Thank you for submitting details of your systematic review *Efficacy of Celecoxib adjunct treatment on bipolar disorder: systematic review* to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record has been published on the database.

Your registration number is: CRD42017067635

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility. You can log in to PROSPERO and access your records at <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

An email reminder will be sent to you on the anticipated completion date, prompting you to update the record.

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at: [crd-register@york.ac.uk](mailto:crd-register@york.ac.uk)

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely

Lesley Indge

PROSPERO Administrator  
Centre for Reviews and Dissemination  
University of York  
York YO10 5DD  
t: +44 (0) 1904 321040  
f: +44 (0) 1904 321041  
e: [CRD-register@york.ac.uk](mailto:CRD-register@york.ac.uk)  
[www.york.ac.uk/inst/crd](http://www.york.ac.uk/inst/crd)

PROSPERO is funded by the National Institute for Health Research and produced by CRD, an academic department of the University of York.

Email disclaimer: <http://www.york.ac.uk/docs/disclaimer/email.htm>

---

### PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

---