

Inflamação na Doença Bipolar: Identificação de Novos Alvos Terapêuticos

Inflammation in Bipolar Disorder: Identification of New Therapeutic Targets

Joana Oliveira¹, Nuno Madeira², Maria Teresa Cruz³, Cláudia Fragão Pereira⁴

1. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
2. Centro de Responsabilidade Integrado de Psiquiatria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Instituto de Psicologia Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
3. Faculdade de Farmácia e Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
4. Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina e Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Cláudia Fragão Pereira, claudia.mf.pereira@gmail.com

Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina e Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra, Rua Larga, Faculdade de Medicina, Pólo I, 1^o andar, 3004-504 Coimbra, Portugal

Recebido/Received: 09/09/2019; Aceite/Accepted: 21/02/2020; Publicado/Published: 09/03/2020

DOI: <https://doi.org/10.25756/rpf.v11i4.229>

© Autor(es) (ou seu(s) empregador(es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Resumo

Introdução: A doença bipolar é um distúrbio mental com origem no conceito “mania”. Trata-se de uma patologia crónica, de natureza cíclica, caracterizada pelo aparecimento de episódios alternados de mania/hipomania com episódios de eutímia/depressão. Com este artigo pretendemos identificar novas abordagens terapêuticas para o tratamento da doença bipolar, tendo em consideração o envolvimento da inflamação na sua fisiopatologia.

Métodos: Revisão da literatura que relaciona a doença bipolar com a inflamação e possíveis alvos terapêuticos, baseada em artigos de revisão. Pesquisa de ensaios clínicos que permitam avaliar as novas intervenções terapêuticas.

Resultados: O tratamento farmacológico da doença bipolar é complexo, sendo periodicamente adaptado à fase de doença. Para a compreensão da fisiopatologia da doença bipolar são propostas várias hipóteses relacionadas com o processo inflamatório subjacente, como a ativação patológica da microglia, desvendando um vasto leque de alvos terapêuticos. Atualmente estão a decorrer alguns ensaios clínicos que avaliam a eficácia das novas estratégias terapêuticas.

Conclusão: Distúrbios mentais como a doença bipolar têm suscitado preocupação na comunidade científica e médica devido ao seu impacto ao nível social e económico. Tendo em conta o envolvimento da inflamação na fisiopatologia da doença bipolar, o sistema imunitário constitui um novo alvo terapêutico. Assim, surgem novas opções de tratamento que incluem fármacos anti-inflamatórios não esteroides e antagonistas do glutamato. Estas novas abordagens requerem mais estudos, nomeadamente a realização de ensaios clínicos.

Palavras-Chave: Citocinas; Distúrbio Bipolar/imunologia; Distúrbio Bipolar/tratamento farmacológico; Inflamação/complicações; Inflamação/tratamento farmacológico.

Abstract

Introduction: Bipolar disorder is a mental illness originated from the concept “mania”. It is a chronic, cyclic pathology characterized by the appearance of alternating episodes of mania/hypomania with episodes of euthymia/depression. We intend to identify new therapeutic approaches for treatment of bipolar disorder, taking into account the involvement of inflammation in its pathophysiology.

Methods: Literature review linking bipolar disorder with inflammation and possible therapeutic targets, based on review articles. Research of clinical trials to evaluate new therapeutic interventions.

Results: The pharmacological treatment of bipolar disorder is complex and periodically adapted to the disease phase. To understand the pathophysiology of bipolar disorder, several hypotheses related to the underlying inflammatory process are proposed, such as pathological activation of microglia, unraveling a wide range of therapeutic targets. Some clinical trials are currently underway to evaluate the effectiveness of new therapeutic strategies.

Conclusion: Mental disorders, such as bipolar disorder, have resulted in great concern in the scientific and medical community, due to their social and economic impact. Given the involvement of inflammation in the pathophysiology of bipolar disorder, the immune system is a new therapeutic target. Thus, new treatment options include non-steroidal anti-inflammatory drugs and glutamate antagonists. These new approaches require further study, including clinical trials.

Keywords: Bipolar Disorder/drug therapy; Bipolar Disorder/immunology; Cytokines; Inflammation/complications; Inflammation/drug therapy.

Introdução

A doença bipolar é um distúrbio mental com origem no conceito “mania”, um termo que provém do grego “*μανια*”, com o significado de “madness” ou “loucura”.¹ Arateus da Capadócia (século I d.C.) terá sido um dos primeiros autores a registar o desenvolvimento de estados patológicos de alegria vinculados a períodos de melancolia profunda. Dois milénios depois, os franceses Falret (1794-1870) e Baillarger (1809-1870), descrevem de forma paralela mas contemporânea, uma condição que se apresentava sob diferentes facetas – mania e depressão – que designaram de *Folie Circulaire* e *Folie à Double Forme*, respectivamente.^{2,3}

Inicialmente a doença bipolar não tinha o reconhecimento científico e social de outras patologias psiquiátricas como a esquizofrenia ou a depressão. Até meados dos anos 90, antes de se reconhecer a eficácia do valproato nos episódios de mania, o único fármaco disponível era o lítio.^{1,4,5} Apesar da descrição clássica da doença bipolar indicar uma natureza cíclica, a manifestação deste distúrbio tem demonstrado uma evolução crónica, sobretudo no que diz respeito à depressão e comprometimento cognitivo.^{6,7} Estamos assim, perante uma doença crónica, caracterizada pelo aparecimento de episódios alternados de mania/hipomania com episódios de eutímia/depressão. De acordo com a forma como a doença se manifesta, são distinguidas a doença bipolar tipo 1 e a doença

bipolar tipo 2. O tipo 1 apresenta-se como a forma mais severa da doença com períodos de mania de uma duração de pelo menos sete dias, ou episódios maníacos que requerem hospitalização imediata. Também é frequente manifestarem-se episódios depressivos que podem prolongar-se por mais de duas semanas e que podem apresentar características mistas, ou seja, sintomas depressivos e maníacos, em simultâneo. A doença bipolar tipo 2 é definida pela ocorrência de episódios depressivos e de hipomania e nunca sob a forma de episódios maníacos mais severos.^{7,8}

As doenças psiquiátricas, como é o caso da doença bipolar, promovem alterações na morfologia cerebral que se verificam-se sobretudo no córtex frontal, hipocampo e amígdala, ou seja, nas estruturas que regulam o funcionamento emocional e cognitivo, assim como o desenvolvimento dos sintomas no curso da doença.^{9,10} A neuroimagem estrutural tem relatado, de forma relativamente consistente, alargamento dos ventrículos laterais, anomalias na substância branca e atrofia corticais loco-regionais em várias áreas, com maior consistência nas regiões pré-frontal direita e temporal.^{3,10,11} A frequência e a duração dos episódios que caracterizam esta patologia modulam o défice cognitivo, ou seja, conduzem a alterações que proporcionam uma neuroprogressão da doença, contribuindo para efeitos cognitivos severos ao longo do tempo.^{12,13} A complicação mais importante da doença bipolar

é, sem dúvida, o suicídio, sendo a fase depressiva a que mais está associada a esta complicação.¹ Meta-dos indivíduos com doença bipolar apresenta um conjunto de sintomas mais notórios, referidos como a polaridade predominante. Doentes com polaridade maníaca mostram mais frequentemente sintomas psicóticos e dificuldades cognitivas, enquanto doentes com polaridade depressiva tentam o suicídio de forma mais frequente.⁷

Os distúrbios mentais têm resultado numa grande preocupação, dado o seu impacto a nível social e económico.¹⁴ Segundo a Organização Mundial de Saúde, a doença bipolar é a quarta causa de incapacidade psiquiátrica na população entre os 15 e os 44 anos.¹

A inflamação na fisiopatologia da doença bipolar

A etiologia da doença bipolar permanece desconhecida e apesar de serem propostas inúmeras hipóteses para a compreensão da sua fisiopatologia, os mecanismos subjacentes que afetam o início e a progressão da doença permanecem, em grande parte, desconhecidos.¹⁵ O sistema imunitário como mediador da progressão da doença bipolar foi uma das hipóteses inicialmente proposta por Horrobin e Lieb.^{15,16} Esta hipótese considera que a modulação imunológica poderá ser um mecanismo relevante envolvido na ação estabilizadora do lítio. Deste modo, tem sido demonstrado que os episódios maníacos e depressivos são acompanhados pela ativação de vias de neuroinflamação, como indicado pelos níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e proteínas de fase aguda positivas.^{6,9,15} É importante referir que são muitos os fatores genéticos que contribuem para a suscetibilidade do aparecimento da doença bipolar.^{13,17} Apesar de não se saber quais os genes diretamente envolvidos no desenvolvimento da doença, existe um grupo de genes cujos padrões de expressão alterados contribuem para o desenvolvimento de alguns fenótipos, encontrados entre doentes bipolares. Como exemplo, apresenta-se o polimorfismo associado à cinase 3 da glicogénio sintase (GSK3).⁹ Em 2005, a GSK3 foi identificada como uma proteína associada à resposta inflamatória. Esta cinase apresenta várias funções, entre as quais, a produção de citocinas inflamatórias e a inibição da produção da citocina anti-inflamatória IL-10. O seu envolvimento na produção de citocinas inflamatórias é explicado pela ativação de fatores de transcrição como o fator nuclear κ B, que por sua vez controla a expressão das citocinas pró-in-

flamatórias. A inibição da produção da IL-10 deve-se à inibição dos fatores de transcrição *cAMP response element-binding protein* (CREB) e proteína ativadora 1 (AP-1). Assim, os inibidores desta cinase diminuem a produção de citocinas pró inflamatórias e aumentam a produção de citocinas anti-inflamatórias.¹⁸

Resumindo, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos permanece limitada, apesar dos esforços da comunidade científica para identificar os mecanismos celulares e moleculares subjacentes, nomeadamente, mecanismos genéticos, hormonais, de neurotransmissão, vias de sinalização intracelular e regulação da expressão de genes.^{9,16,17}

As citocinas na doença bipolar

As citocinas são moléculas sinalizadoras do sistema imunitário que podem estar presentes, em maior ou menor quantidade, em várias respostas inflamatórias. Citocinas específicas como a IL-6 e o TNF- α , cujo aumento da sua concentração se tem verificado no soro de doentes em episódios depressivos, funcionam como moléculas sinalizadores que podem estar diretamente implicadas na fisiopatologia da doença bipolar, apresentando-se como potenciais alvos terapêuticos.^{15,18}

Os níveis destas moléculas sinalizadoras devem ser avaliados durante os períodos de depressão, mania e eutímia, devido à relação entre os seus valores e a fase em que se encontra a doença (Fig. 1).¹⁶ Por exemplo, apesar da proteína C reativa estar elevada na doença bipolar, independentemente do período que o doente esteja a atravessar, destaca-se a sua elevação durante episódios maníacos.^{5,13} Nos períodos de eutímia, o TNF- α é um marcador inflamatório constante.¹⁶ A mania é caracterizada pelo aumento do recetor solúvel da interleucina 6 (sIL-6R), do recetor solúvel da interleucina 2 (sIL-2R) e um perfil de proteínas de fase aguda positivo, onde se incluem a haptoglobina e o fibrinogénio, assim como níveis elevados da IL-6 e do antagonista do recetor da interleucina 1 (IL-1RA). O perfil inflamatório dos episódios depressivos é semelhante, caracterizando-se por um aumento da IL-6, do sIL-6R e do sIL-2R e destacando-se o aumento dos níveis de TNF- α .^{16,13}

As citocinas e alterações de neurotransmissores

As citocinas pró-inflamatórias podem, direta ou indiretamente, alterar os níveis de monoaminas por numerosas vias. Por exemplo, a IL-2, o IFN- α e o IFN- γ aumentam a atividade enzimática da indolamina-2,3-dioxigenase (IDO), proporcionando um aumento do catabolismo do triptofano. Por outro lado, a IL-6 e o

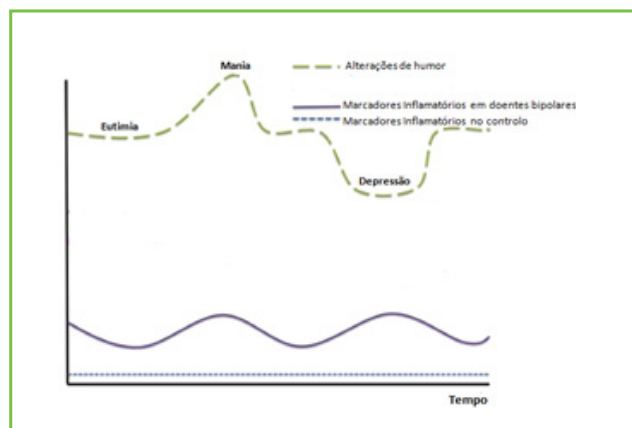


Figura 1. Hipótese da alteração do estado inflamatório na doença bipolar.

Os valores de marcadores inflamatórios encontram-se elevados de forma crónica e podem aumentar durante episódios depressivos e maníacos. Cada episódio induz a progressão do comprometimento neuronal associado à doença. Adaptado de Rosenblat J, et al. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatr Clin North Am.* 2016;39:125-37.¹⁶

TNF- α modulam a ação da serotonina através da sua transformação em ácido 5-hidroxi-indolacético. A diminuição dos níveis de serotonina pela ação direta das citocinas ou como consequência da depleção do triptofano podem afetar diretamente a função cognitiva e afetiva.^{15,19} Por outro lado, a inflamação pode alterar diretamente os níveis de dopamina e noradrenalina, pois as moléculas como o interferão induzem a ativação da enzima guanosina trifosfato ciclodrolase I. O aumento da expressão desta enzima leva à formação dos catabólitos neopterin e tetrahydrobiopterina (BH4). A BH4 é um cofator relevante usado pela fenilalanina hidroxilase, pela tirosina hidroxilase e pela triptofano hidroxilase para produzir tirosina, dopamina e serotonina, respetivamente. Por outro lado, a inflamação diminui a atividade da 6-piruvil-tetrahydropterina sintase, o que favorece a formação da neopterin, ocorrendo diminuição do cofator BH4 e, consequentemente, da atividade das hidroxilases e dos níveis de dopamina, norepinefrina e serotonina.¹⁵ Para além disso, as citocinas aumentam os níveis de glutamato promovendo um aumento descontrolado do influxo de cálcio através dos recetores de N-metil D-aspartato (NMDA), o que resulta em excitotoxicidade e alterações patológicas na neuroplasticidade.^{15,19}

A ativação patológica da microglia

Na ocorrência de episódios agudos, a microglia liberta citocinas pró-inflamatórias e fatores neurotróficos, reduzindo as funções sinápticas e evitando conse-

quências danosas. No entanto, numa situação de inflamação crónica, após a ocorrência de vários episódios, a acumulação de citocinas pró-inflamatórias, prolonga a ativação da microglia, proporcionando uma alteração nos circuitos neurais envolvidos no humor e na cognição, sobretudo nas áreas do hipocampo, do córtex pré-frontal e da amígdala.^{9,15}

O sistema caliceína cinina, um grupo complexo de proteínas que inclui caliceínas plasmáticas e tecidulares, mediadores quimiotáticos e cinina, desempenha um papel importante no desenvolvimento neural. Neste sistema, os polipeptídeos bradicinina e lisina-bradicinina são degradados em peptídeos mais pequenos por ação das carboxipeptidases, obtendo-se a des-Arg9-bradicinina (DBK) e a lisina-des-Arg9-bradicinina (Lys-DBK). Numa situação de lesão cerebral, a produção e libertação de bradicinina é rapidamente induzida, atuando como molécula neuroprotetora e pró-inflamatória. A bradicinina e a lisina-bradicinina exercem as suas funções através da ativação de dois recetores acoplados à proteína G, o recetor cinina B1 (B1BKR) e o recetor cinina B2 (B2BKR). A expressão do recetor B1 é dependente da presença dos seus metabolitos e é ativado numa situação de inflamação crónica, enquanto o B2 apresenta afinidade para os dois polipeptídeos, sendo expresso constitutivamente e ativo em inflamações agudas. A ativação de ambos os recetores promove uma mobilização intracelular do cálcio pelo inositol 1,4,5-trifosfato e ainda uma libertação dos mediadores pró-inflamatórios óxido nítrico e prostaglandinas.⁹ Numa situação de inflamação, ocorre aumento da produção de bradicinina e da sua degradação no metabolito DBK, que por sua vez, aumenta a ativação e a expressão do recetor B1BKR na microglia, enquanto se verifica a sub-regulação do recetor B2BKR. O DBK mantém-se durante mais tempo no organismo do que a bradicinina, o que significa que a atividade dos recetores B1 é superior à nos recetores B2.⁹ A sub-regulação do recetor B2BKR constitutivo promove uma ativação anormal da GSK-3 β . Adicionalmente, a ativação do recetor B1 conduz a um aumento dos níveis de glutamato, espécies reativas de oxigénio (ROS) e cálcio intracelular, promovendo excitotoxicidade. Este conjunto de fatores proporciona um ambiente tóxico que conduz à morte das células da microglia.⁹

Esta cascata de ações contribui para a progressão da doença bipolar aumentando o número de circuitos neurais danificados (Fig. 2).¹⁵ A ação das cininas e dos seus recetores é um tema recente que carece de mais estudos científicos. Admite-se que doentes bipolares

apresentem níveis elevados de receptores BIBKR, sugerindo que antagonistas destes receptores poderão constituir uma nova abordagem terapêutica.⁹

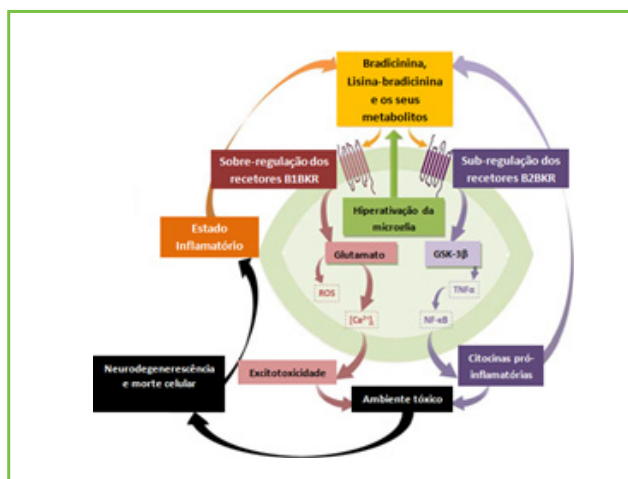


Figura 2. Ativação patológica da microglia.

A microglia é ativada em situações fisiológicas, libertando citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. No entanto, após a ocorrência de vários episódios, ocorre a sua sobre-ativação, com libertação de IL-6 e TNF- α . Adicionalmente, são produzidas cininas e os seus metabolitos que regulam a expressão dos seus receptores contribuindo para a propagação da inflamação. O ambiente tóxico gerado conduz à morte das células contribuindo para a neurodegenerescência.

Adaptado de Naaldijk Y, et al. Kinins and microglial responses in Bipolar Disorder: a neuroinflammation hypothesis. *Biol Chem.* 2016;397:283-96.⁹

A inflamação e o stresse oxidativo

O stresse oxidativo tem sido associado a patologias psiquiátricas e está também intimamente relacionado com a desregulação do sistema imunitário. O stresse oxidativo ocorre quando existe um desequilíbrio entre a produção de ROS e os sistemas antioxidantes (por exemplo, a glutatona e a superóxido dismutase), responsáveis pela sua neutralização.¹⁴ Este desequilíbrio provoca oxidação de lípidos, proteínas e ADN (ácido desoxirribonucleico), conduzindo a danos celulares.²⁰ A morte celular e a consequente redução da densidade neuronal, proporcionam as alterações anatómicas e deterioração cognitiva que se verificam nos doentes bipolares.^{14,15} Adicionalmente, estudos comparativos entre indivíduos com a doença bipolar tipo 1 e indivíduos com a doença bipolar tipo 2, indicam um balanço oxidativo mais nocivo no caso do tipo 1, o que é consistente com um prognóstico e curso da doença mais severo.²⁰

Sobre-ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal

Um dos mecanismos mais conhecidos de resposta a estímulos nocivos é a ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA). Este mecanismo envolve a libertação do fator de libertação da corticotropina (CRH), que por sua vez estimula a libertação da hormona adrenocorticotropina (ACTH). A ação da CRH é inibida pelos glucocorticóides, nomeadamente o cortisol, num mecanismo de *feedback* negativo. A ACTH produzida pela hipófise anterior controla a síntese dos glucocorticóides pela glândula suprarrenal. O cortisol apresenta ações anti-inflamatórias, imunossupressoras e outras ações metabólicas como o aumento da gordura corporal.²¹

As citocinas pró inflamatórias como o IFN, o TNF- α e a IL-6, promovem uma regulação do eixo HPA conduzindo a um aumento dos níveis sistémicos de cortisol.^{15,22} Enquanto numa situação de inflamação aguda, a IL-6 estimula o eixo HPA promovendo a libertação da hormona CRH, numa situação crónica, esta citocina tem a capacidade de estimular diretamente a libertação de cortisol pelas células do córtex suprarrenal.²³ Este excesso de cortisol conduz a uma diminuição da regulação dos receptores de glucocorticóides, nomeadamente na sua síntese, translocação e sensibilidade ao nível da glândula pituitária e do hipocampo, inibindo o mecanismo de *feedback* negativo.¹⁵ Como consequência, os doentes apresentam um maior risco de desenvolver algumas condições como a obesidade, a diabetes e a hipertensão. Além disso, o excesso de cortisol tem demonstrado estar associado a alterações de humor e neurotoxicidade verificada no hipocampo.²⁴

Relação entre a microbiota intestinal e o cérebro

A microbiota modula a comunicação entre o intestino e o cérebro por numerosas vias, incluindo a via endócrina, por ação do cortisol, a via imunitária pelas citocinas e a via neural, através do sistema nervoso entérico e vagal (Fig. 3). Do mesmo modo, o cérebro, utilizando os mesmos mecanismos, consegue influenciar a composição da microbiota. Como referido anteriormente, o eixo HPA regula a secreção do cortisol, que tem a capacidade de alterar a permeabilidade e a função barreira do intestino.^{24,25} O nervo vago integra o sistema nervoso parassimpático e regula um conjunto de funções incluindo a motilidade intestinal.

As respostas imunes inatas e adaptativas ocorrem no lúmen intestinal, de modo a preservar a homeostasia.²⁸ A alteração da composição da microbiota, por agentes infecciosos ou outras agressões, conduz à libertação de produtos de degradação bacteriana que podem estimular respostas inatas do sistema imunitário e libertação de citocinas pró inflamatórias.²⁵ Todos estes factos sugerem que a microbiota se apresenta como um potencial alvo terapêutico para a doença bipolar, pois a neurofisiologia e a neuroquímica podem sofrer alterações através da modulação da microbiota intestinal.^{15,25}

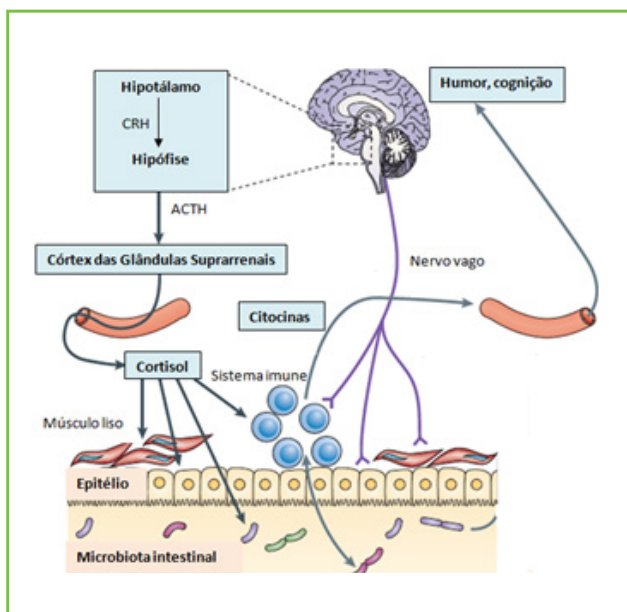


Figura 3. O eixo HPA e a sua relação com a microbiota.

O eixo HPA regula a secreção do cortisol que atua sobre as células do sistema imune, estimulando a libertação de citocinas, tanto a nível local (no intestino) como a nível sistémico. Por outro lado, a microbiota consegue alterar os níveis de citocinas em circulação, exercendo desta forma, um efeito sobre o cérebro. Também a transmissão nervosa a partir do nervo vago, demonstra ter impacto na influência da microbiota sobre o cérebro.

Adaptado de Cryan J, et al. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13:1-12.²⁵

Novos fármacos moduladores da resposta inflamatória e a sua aplicação na doença bipolar

O tratamento farmacológico da doença bipolar é complexo, pois existem diferentes fases nesta doença que incluem episódios de mania, episódios de depressão, hipomania e estados mistos. Assim, são vulgarmente feitas combinações de fármacos de diferentes grupos terapêuticos, com diferentes mecanismos de ação.¹

Dentro dos fármacos usados tradicionalmente para o tratamento desta patologia estão os estabilizadores do humor como o lítio e o valproato, bem como antipsicóticos de segunda geração.^{7,26,27}

Segundo os mecanismos fisiopatológicos propostos e a conseqüente implicação da inflamação, o sistema imunitário constitui um novo alvo terapêutico. As moléculas anti-inflamatórias podem ter impacto na progressão da doença, já que atuam sobre os processos etiológicos e não apenas no alívio dos sintomas.^{1,28,29} De facto, e como já referido, a possível implicação do sistema imune na doença bipolar surgiu pela observação dos efeitos imunomoduladores do lítio. Esta ação imunomoduladora é complexa, pois apesar de demonstrar uma ação anti-inflamatória, inibindo a expressão da ciclooxigenase 2 (COX-2), a produção de IL-1 e do TNF- α e aumentando a síntese da IL-10, o lítio também apresenta uma ação pró-inflamatória ao induzir a síntese de citocinas como IL-6.^{15,30}

O complexo TRAX/DISC1/GSK3 β como uma nova abordagem terapêutica

O DISC 1 (*disrupted in schizophrenia 1*) é uma proteína que regula várias funções celulares, incluindo o transporte intracelular e processos de reparação do ADN, para além de participar na via de sinalização da adenosina monofosfato cíclico (cAMP). O TRAX (*translin associated factor X*), à semelhança do DISC 1, está envolvida nos processos de reparação do ADN. A GSK3 foi inicialmente identificada como uma cinase serina/treonina altamente específica. Codificada por dois genes distintos, existem duas enzimas distintas, a GSK3 α e a GSK3 β . A forma GSK3 β está associada à regulação da plasticidade sináptica e à regulação apoptótica em resposta ao stress oxidativo e alguns estudos sugerem que a desregulação da sua atividade possa estar relacionada com a doença bipolar. Esta cinase pode ser inibida por fármacos como o lítio ou, a nível endógeno, pela proteína cinase A (PKA).^{14,27}

O stress oxidativo induzido por diversos eventos endógenos e exógenos, promove alterações na dupla cadeia de ADN que se não forem reparadas, conduzem a graves danos celulares. O TRAX, o DISC 1 e a GSK3 β formam um complexo no citoplasma dos neurónios capaz de atuar em resposta a estímulos oxidativos. A inibição do GSK3 β induz a dissociação deste complexo e promove a libertação do TRAX, permitindo a sua atuação na reparação do DNA (Fig. 4).¹⁴ O desenvolvimento de novas estratégias exige mais investigação sobre este complexo. Algumas das

hipóteses propostas são moléculas inibidoras da GSK3 β ou ativadoras da PKA.¹⁴ A GSK3 foi reconhecida como um potencial alvo de interesse pela sua relação com o lítio.^{31,32} O lítio, ainda hoje tem uma estreita relação no tratamento da doença bipolar, é um reconhecido inibidor da GSK3, estando inclusive descrita variação na resposta a este fármaco em relação com polimorfismos da região promotora do gene da GSK3 β .^{33,34} Esta proteína cinase é regulada por um conjunto de neurotransmissores e outras substâncias como a serotonina, a dopamina, substâncias psicoestimulantes e antidepressivas, sendo considerada como uma importante reguladora da apoptose e plasticidade celular. Dados sobre o comportamento animal de modelos farmacológicos e genéticos, demonstram que a manipulação genética das cascatas de sinalização da GSK3 produz efeitos antimaniacos e antidepressivos.^{31,32}

Estudos pré-clínicos têm suportado o efeito antidepressivo de outros inibidores GSK3 como o SB-216763 e a cetamina, esta última um antagonista NMDA, utilizado com resultados positivos em vários ensaios clínicos recentes envolvendo depressão resistente.^{35,36} A olanzapina, um fármaco aprovado para o tratamento da doença bipolar, tem também efeito inibidor GSK3 β .³⁷ Moléculas não pertencentes ao grupo dos psicofármacos têm também demonstrado função inibitória da GSK, como o cromoglicato, a famotidina e o naproxeno.^{38,39}

As possíveis intervenções terapêuticas nesta via assumem um papel de grande relevo, não só no tratamento da doença bipolar, mas também noutras patologias como doenças neurodegenerativas. Assim, a indústria farmacêutica assume um grande interesse no desenvolvimento de moléculas inibidoras da GSK3, capazes de atravessar a barreira hematoencefálica.³¹

Anti-inflamatórios não esteroides

Estes fármacos apresentam uma ação anti-inflamatória através da inibição das enzimas COX-1 e COX-2, diminuindo a produção de prostaglandinas pró-inflamatórias. Os anti-inflamatórios não esteroides podem ser de dois tipos. Não seletivos, e nesse caso têm a capacidade de inibir as duas enzimas, ou seletivos, inibindo apenas a COX-2.⁴⁰

O ácido acetilsalicílico é um dos fármacos mais antigos. Este anti-inflamatório não esteroide tem a capacidade de inibir irreversivelmente a COX-1 e a COX-2. Nalguns estudos, realizados em doentes cujo tratamento inclui o lítio, a utilização do ácido acetilsalicílico como coadjuvante permitiu uma diminuição

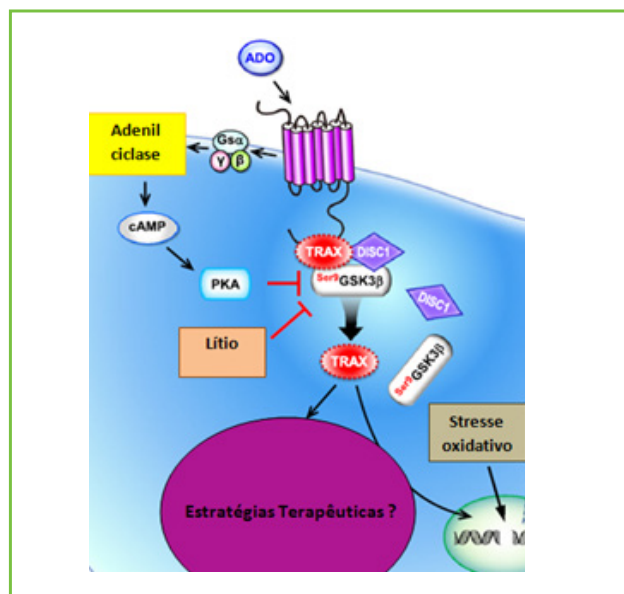


Figura 4. A ação do complexo TRAX/DISC1/GSK3 β em resposta ao stress oxidativo.

O stress oxidativo promove alterações na molécula de ADN e de modo a reparar o dano causado, o complexo TRAX/DISC1/GSK3 β sofre uma dissociação. A inibição da GSK3 β por ação do PKA ou do fármaco lítio, promove esta dissociação com libertação do TRAX que está envolvido num conjunto de processos celulares, incluindo na reparação do DNA. Assim, surge a hipótese de desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que visem inibir a GSK3 β . Adaptado de Weng Y, et al. The TRAX, DISC1, and GSK3 complex in mental disorders and therapeutic interventions. J Biomed Sci. 2018;25:1-14.¹⁴

de alterações na medicação, nomeadamente no que diz respeito às doses.^{40,41}

O celecoxibe, um inibidor COX-2, tem sido explorado clinicamente em várias fases de doença bipolar, sendo mais consistente o benefício da sua utilização como tratamento adjuvante em fases maníacas, adicionado a fármacos antimaniacos de primeira linha como o ácido valproico, o lítio ou a risperidona.^{42,43}

N-acetilcisteína

A N-acetilcisteína foi identificada como sendo uma molécula *multi-target*.⁴⁰ Esta molécula atua sobre o stress oxidativo pois tem a capacidade de aumentar os níveis sistêmicos da glutathiona, promovendo uma atividade antioxidante e anti-inflamatória, tanto a nível periférico como central. Inibe a produção de citocinas e espécies reativas de oxigénio pelas células da microglia.^{15,40,44} Como adjuvante na terapêutica demonstra resultados promissores em todas as fases da doença, particularmente durante episódios depressivos.^{15,40}

Ácidos gordos polinsaturados ômega-3

Os ácidos gordos polinsaturados ômega-3 têm a sua origem na dieta. A sua ação anti-inflamatória deve-se à competição com o ácido araquidônico pelas enzimas COX, o que proporciona uma diminuição dos níveis de prostaglandina E2 (PGE2) e, conseqüentemente, uma diminuição da produção de mediadores pró-inflamatórios. Os estudos realizados demonstram a sua eficácia quando usados como coadjuvantes da terapêutica tradicional, particularmente em doentes que apresentam estados depressivos com marcadores inflamatórios elevados, o que significa que a sua adição à terapêutica apenas se poderá justificar nalguns casos.^{15,40}

Minociclina

A minociclina é um antibiótico do grupo das tetraciclina com potentes efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores. A sua ação neuroprotetora justifica-se pela diminuição do stresse oxidativo, da apoptose e da excitotoxicidade mediada pelo do glutamato. Os seus efeitos anti-inflamatórios devem-se à diminuição da produção de TNF- α e de citocinas pró-inflamatórias e ainda à redução da ativação da microglia, uma vez que a minociclina tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica.^{40,44} Este antibiótico é usado *off-label* no tratamento da doença bipolar desde que, em 1996, foi reportado o primeiro caso de utilização num episódio de depressão.^{15,40}

Pioglitazona

A pioglitazona é um agonista dos recetores ativados pelo proliferador de peroxissoma gama (PPAR- γ), com uma potente ação anti-inflamatória por inibir a ativação do fator de transcrição nuclear κ B. Os PPAR- γ são um grupo de recetores nucleares que funcionam como fatores de transcrição, regulando a expressão de genes. A sua ação é particularmente evidente nos episódios depressivos, sobretudo quando se verificam níveis elevados de IL-6. Deste modo, em doentes com estas características, a pioglitazona apresenta benefícios terapêuticos, sendo geralmente bem tolerada.⁴⁰

Antagonistas do glutamato

Apesar do primeiro alvo para o tratamento da depressão serem as monoaminas, nos últimos anos tem-se dado particular atenção ao glutamato. A transmissão glutamatérgica pode provocar alterações a nível funcional e estrutural e quando ocorre nas áreas límbica e cortical causa redução das sinapses, o que se verifica na doença bipolar.²⁸ A cetamina, um antagonista do recetor

N-metil D-aspartato (NMDA), tem demonstrado efeitos promissores por diminuir a ação do glutamato.²⁸

L- metilfolato

O ácido fólico e a sua forma biologicamente ativa, o L-metilfolato, são de grande importância na produção de neurotransmissores como a serotonina, a dopamina, a epinefrina e a norepinefrina. A conversão do ácido fólico em L-metilfolato é mediada pela enzima metileno-tetra-hidrofolato redutase. A forma ativa tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e atingir o sistema nervoso central. Muitos dos doentes com distúrbios psiquiátricos apresentam polimorfismos nesta enzima, o que conduz a uma diminuição da produção da forma ativa do ácido fólico. O ácido fólico e o L-metilfolato desempenham um papel importante na disponibilidade da BH4.²⁸ Os resultados mais promissores com a administração do L-metilfolato, verificaram-se em doentes com marcadores inflamatórios e níveis insuficientes de L-metilfolato no sistema nervoso central. Deste modo, a avaliação do polimorfismo do gene que codifica a metileno-tetra-hidrofolato redutase permite personalizar o tratamento e selecionar os doentes que terão benefício terapêutico com a administração deste fármaco.²⁸

Inibidores do TNF- α

O TNF- α é produzido por vários tipos de células, incluindo macrófagos, microglia e células T.⁴¹ Os fármacos inibidores do TNF- α apresentam particular interesse, por atuarem diretamente sobre uma citocina envolvida no mecanismo fisiopatológico da doença.¹⁵ Atualmente existem quatro anticorpos monoclonais inibidores da atividade do TNF- α e aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), o adalimumab, o infliximab, o etanercept, e o certolizumab.⁴⁴ O principal risco associado à utilização destes fármacos consiste na possibilidade de ocorrência de infeções. Os inibidores etanercept e infliximab apresentaram benefício terapêutico em doentes bipolares, mais particularmente em indivíduos com níveis séricos elevados de TNF- α ,^{15,30} pelo que será relevante avaliar os biomarcadores inflamatórios por forma, a selecionar os doentes que podem beneficiar deste tratamento.^{41,44}

Outras opções de tratamento

Os vários mecanismos fisiopatológicos propostos permitem selecionar alvos terapêuticos e ponderar possíveis hipóteses de tratamento. Por exemplo, a cascata de sinalização do ácido araquidônico apresenta-se como um potencial alvo terapêutico para o desenvolvimento de novos fármacos com ação anti-inflamatória. Outras

opções de tratamento incluem moduladores do stresse oxidativo, como a vitamina A, o selénio e o zinco. As hipóteses são várias e podem incluir substâncias que tenham a capacidade de atuar sobre a mitocôndria, como a vitamina C e a coenzima Q10.^{16,27} A coenzima Q10 é um modulador mitocondrial, com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que tem sido indicada como um potencial antidepressivo e coadjuvante no tratamento de episódios maníacos.⁴⁰ Os probióticos que normalizam a flora intestinal apresentam particular aplicação na comunicação bidirecional entre a microbiota e o cérebro.^{40,44} Em adição às várias opções farmacológicas, diversas medidas não farmacológicas assumem um papel preponderante no bem-estar físico e mental do doente. Uma dieta equilibrada e a prática de exercício físico permitem a redução dos níveis de inflamação, para além de auxiliar nas comorbilidades associadas a esta doença.²⁸ Interessa ressaltar que a obesidade promove um estado pró-inflamatório, uma vez que os adipócitos produzem a IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias.¹⁵

Ensaio clínico

Com o aparecimento de novas estratégias farmacológicas surge a necessidade da realização de ensaios clínicos que permitam validar os benefícios terapêuticos e a segurança das moléculas, verificados previamente em ensaios pré-clínicos. Deste modo, estão a decorrer vários ensaios clínicos, durante os quais, são avaliados diversos parâmetros, nomeadamente alterações de humor, função cognitiva e marcadores inflamatórios.²⁸

O celecoxibe, um inibidor COX-2, foi já explorado em várias fases de doença bipolar em vários estudos clínicos. Em 2008, um estudo randomizado, duplamente cego, *versus* placebo, envolvendo a utilização de celecoxibe 400 mg como opção terapêutica no tratamento de fases depressivas e mistas ao longo de 6 semanas, apenas mostrou melhoria na sintomatologia antidepressiva na primeira semana de tratamento, sem significado estatístico.⁴⁵

Nos Estados Unidos, na Loyola University, concluiu-se em 2019 um ensaio clínico – NCT01479829 – envolvendo o tratamento de potenciação antidepressiva com celecoxibe, em doentes bipolares, em adição ao antidepressivo escitalopram; a avaliação de sintomas depressivos foi feita com base na *Hamilton Depression Scale* (HAMD-17), sendo também monitorizados parâmetros inflamatórios como a proteína C reactiva (PCR).⁴⁶ A primeira publicação disponível deste ensaio randomizado duplamente cego reportou níveis significativamente mais reduzidos de sintomatologia depressiva às 4 e 8 semanas, *versus* suplementação placebo, no grupo de doentes em que o

escitalopram foi suplementado com celecoxibe. Relativamente aos níveis de PCR, embora fossem indistintos entre grupos no início do estudo, verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa às 8 semanas no grupo tratado com celecoxibe, sugerindo redução da actividade inflamatória nestes doentes, e hipotetizando a PCR como biomarcador de resposta ao tratamento de doentes bipolares com antidepressivo e potenciação anti-inflamatória.⁴⁷

Um estudo publicado em 2015 (n=46) abordara o uso de celecoxibe em fases maníacas, sem componente psicótico, de doença bipolar, neste ensaio randomizado duplamente cego, *versus* placebo, a adição de celecoxibe a ácido valpróico associou-se a melhoria significativa da sintomatologia maníaca, avaliada pela escala *Young Mania Rating Scale* (YMRS), com maiores taxas de remissão sintomática às 6 semanas *versus* placebo (87,0% vs 43,5%, respectivamente).⁴⁸ Uma investigação subsequente da mesma equipa, desta feita em adolescentes (n=42) com fases maníacas de doença bipolar, explorou mais uma vez o celecoxibe como tratamento de potenciação, desta feita num ensaio randomizado duplamente cego, *versus* placebo em adição a lítio e risperidona.⁴⁹ Foi verificada melhoria sintomática aferida segundo as pontuações da YMRS, sem registo de ocorrências adversas relevantes, suportando os achados prévios quanto ao uso deste fármaco como estratégia de potenciação antimaniaca.^{47,49}

Um estudo ainda em recrutamento, realizado com a N-acetilcisteína, a decorrer em Nova Iorque, avalia alterações no cérebro após a administração deste fármaco, com o objetivo de compreender o envolvimento da inflamação na resposta ao tratamento. Neste ensaio clínico, os doentes são sujeitos à administração do fármaco durante 6 semanas e, no final desse período, o resultado é determinado pela Escala de Avaliação de Depressão Montgomery Asberg.⁵⁰ Ainda em recrutamento refere-se outro ensaio clínico, realizado em Maryland, nos Estados Unidos, intitulado “*A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of a Probiotic Supplement to Prevent Relapse and Improve the Clinical Course After Hospitalization for Bipolar Depression*”, que tem como objetivo determinar se a toma de um suplemento probiótico reduz a probabilidade de recaídas e melhora o curso clínico de doentes hospitalizados com episódios depressivos. Esta é uma análise comparativa entre o placebo e um suplemento probiótico constituído por *Lactobacillus rhamnosus* (LGG®) e *Bifidobacterium animalis* (BB-12®).⁵¹ Com a duração de 24 semanas e uma toma diária, os resultados vão ser avaliados recorrendo a medidas primárias (tempo de recaída) e secundárias como determinações de pontuações

a partir da escala de mania Young e das escalas de depressão Montgomery-Åsberg e Hamilton e avaliação da inflamação intestinal, através da determinação dos níveis de citocinas e da proteína C reativa.⁵¹ Em Nova Iorque e também em recrutamento, decorre um ensaio clínico que pretende determinar qual a relação entre a doença bipolar, o peso corporal e a inflamação. Adicionalmente, é administrada aos doentes deprimidos que não respondem ao tratamento com antidepressivos ou estabilizadores de humor, a minociclina.⁵² Este ensaio clínico apresenta vários objetivos dos quais se destacam a avaliação da relação entre os marcadores inflamatórios e o estado clínico da patologia e a avaliação do efeito da administração da minociclina em doentes bipolares deprimidos. Para avaliar os resultados é usada, como medida principal de inflamação, a determinação dos níveis de proteína C reativa.⁵²

“A Multisite, Fixed Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 12-Week Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Adjunctive Infliximab for the Treatment of Bipolar I/II Depression” é um ensaio clínico que pretende analisar a ação do infliximab em doentes bipolares que expressem sinais de inflamação, particularmente concentrações elevadas de TNF- α . Realizado na Califórnia, este ensaio pretende comparar resultados de dois regimes terapêuticos, especificamente a administração de infliximab (5 mg/kg) por via intravenosa no início do estudo, na segunda e sexta semana, e a administração de placebo nos mesmos tempos. Esta terapêutica é feita em conjunto com a administração de um antipsicótico ou um outro estabilizador de humor tradicional.⁵³ As medidas utilizadas para a análise dos resultados visam identificar alterações da escala de avaliação da depressão Montgomery-Asberg, alteração dos níveis de citocinas, mudanças na função cognitiva, no volume cerebral, na qualidade de vida e no risco de suicídio.⁵³ Estes estudos refletem novas estratégias terapêuticas para a doença bipolar, estratificando os doentes consoante o seu perfil inflamatório e determinando quais os fármacos anti-inflamatórios mais eficazes em cada subgrupo.^{15,37}

Conclusão

A doença bipolar é uma patologia crónica, de natureza recorrente, associada a uma morbilidade e mortalidade significativas e caracterizada por episódios depressivos e maníacos.⁵⁴ Atualmente, o grande objetivo da comunidade clínica, consiste no desenvolvimento de planos terapêuticos para as diferentes fases da doença.^{7,26} A disfunção do sistema imunitário está envolvida na fisiopatologia da doença bipolar, demonstrada pelos ele-

vados níveis de citocinas pró-inflamatórias detetados nos doentes bipolares.^{15,30} O aprofundar do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença bipolar permitiu identificar diferentes alvos terapêuticos e, conseqüentemente, novos potenciais fármacos.^{15,28,29} De enfatizar que o decurso da doença ao longo do tempo, a polaridade predominante e os efeitos adversos dos fármacos utilizados, são aspetos fundamentais na definição de um plano terapêutico a longo prazo, que deverá simultaneamente proporcionar qualidade de vida aos doentes.⁷

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: N Madeira indica que participou em *advisory boards* para a Janssen e Angelini. O autor indica que não possui outros conflitos de interesse em relação ao conteúdo do artigo. Os restantes autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Fontes de Financiamento: COMPETE 2020 – Programa Operacional para a Competitividade e Internacionalização. FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, projetos POCI-01-0145-FEDER-028214 e UID/NEU/04539/2019.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: N Madeira reports participating in advisory boards for Janssen and Angelini. The author has indicated that he has no other conflicts of interest regarding the content of this article. The remaining authors have nothing to disclose.

Funding Sources: COMPETE 2020 – Programa Operacional para a Competitividade e Internacionalização. FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, projetos POCI-01-0145-FEDER-028214 e UID/NEU/04539/2019.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

ORCID iDs

Joana Oliveira, <http://orcid.org/0000-0003-3267-095X>.

Nuno Madeira, <http://orcid.org/0000-0001-5009-8841>.

Maria Teresa Cruz, <http://orcid.org/0000-0001-9846-6754>.

Cláudia Fragão Pereira, <http://orcid.org/0000-0002-6630-5056>

Referências

1. López-Muñoz F, Shen W, D'Ocon P, Romero A, Álamo C. A History of the pharmacological treatment of Bipolar disorder. *Int*

- J Mol Sci. 2018;19:1-38. doi: 10.3390/ijms19072143.
2. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;48:445-457.
 3. Saraiva C, Cerejeira J. *Psiquiatria Fundamental*. Lisboa: Lidel; 2014.
 4. Barnett R. Case histories: Bipolar disorder. *Lancet*. 2018;392:1510. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32548-0
 5. Malhi G, Irwin L, Hamilton A, Morris G, Boyce P, Mulder R, et al. Modelling mood disorders: An ACE solution? *Bipolar Disord*. 2018;20:4-16. doi: 10.1111/bdi.12700.
 6. Chena M, Chang W, Hsu J, Huang K, Tu P, Su T, et al. Correlation of proinflammatory cytokines levels and reduced gray matter volumes between patients with bipolar disorder and unipolar depression. *J Affect Disord*. 2019;245:8-15. doi: 10.1016/j.jad.2018.10.106.
 7. Morsel A, Morrens M, Sabbe B. An overview of pharmacotherapy for bipolar I disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19:203-22. doi: 10.1080/14656566.2018.1426746.
 8. Harrison P, Geddes J, Tunbridge E. The emerging neurobiology of bipolar disorder. *Trends Neurosci*. 2018;4:18-30. doi: 10.1016/j.tins.2017.10.006.
 9. Naaldijk Y, Bittencourt M, Sack U, Ulrich H. Kinins and microglial responses in Bipolar Disorder: a neuroinflammation hypothesis. *Biol Chem*. 2016;397:283-96. doi: 10.1515/hsz-2015-0257.
 10. Wilczyńska K, Simonienko K, Konarzewska B, Szajda S, Waszkiewicz N. Morphological changes of the brain in mood disorders. *Psychiatr Pol*. 2018;52:797-805. doi: 10.12740/PP/89553.
 11. Beyer L, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan R. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *Int Rev Psychiatry*. 2009;1:394-409. doi: 10.1080/09540260902962198.
 12. Selvaraj S, Arnone D, Job D, Stanfield A, Farrow F, Nugent C, et al. Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disord*. 2012;14:135-45. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01000.x
 13. Anderson G, Maes M. Bipolar Disorder: Role of immune-inflammatory cytokines, oxidative and nitrosative stress and tryptophan catabolites. *Curr Psych Rep*. 2015;17:1-9. doi: 10.1007/s11920-014-0541-1.
 14. Weng Y, Chien T, Kuan II, Chern Y. The TRAX, DISC1, and GSK3 complex in mental disorders and therapeutic interventions. *J Biomed Sci*. 2018;25:1-14. doi: 10.1186/s12929-018-0473-x.
 15. Rosenblat J, McIntyre R. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. *Brain Sci*. 2017;7:1-19. doi: 10.3390/brainsci7110144.
 16. Rosenblat J, McIntyre R. Bipolar Disorder and Inflammation. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39:125-37. doi: 10.1016/j.psc.2015.09.006
 17. Yamagata A, Brietzke E, Rosenblat J, Kakar R, McIntyre R. Medical comorbidity in bipolar disorder: the link with metabolic-inflammatory systems. *J Affect Disord*. 2017;211:99-106. doi: 10.1016/j.jad.2016.12.059
 18. Jope R, Cheng Y, Lowell J, Worthen R, Sitbon Y, Beurel E. Stressed and inflamed, can GSK3 be blamed? *Trends Biochem Sci*. 2016;42:180-92. doi: 10.1016/j.tibs.2016.10.009
 19. Data-Franco J, Singh A, Popovici D, Ashton M, Berk M, Vietad E, et al. Beyond the therapeutic shackles of the monoamines: New mechanisms in bipolar disorder biology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;72:1-45. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.09.004
 20. Costa S, Passos I, Reus G, Carvalho A, Soares J, Quevedo J. The Comorbidity of Bipolar Disorder and Migraine: The Role of Inflammation and Oxidative and Nitrosative Stress. *Curr Mol Med*. 2016;16:179-86. doi: 10.2174/1566524016666160126144440
 21. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R, Henderson G. *RANG & DALE Farmacologia*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
 22. Dallaspezia S, Benedetti F. Chronobiology of bipolar disorder: therapeutic implication. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17:1-10. doi: 10.1007/s11920-015-0606-9
 23. Tsoli M, Kaltsas G. Immune System Effects on the Endocrine System. Greece; 2018 [Acedido a 20 de Junho de 2019] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279139>
 24. Cowen P. Not fade away: the HPA axis and depression. *Psychol Med*. 2010;40:1-4. doi: 10.1017/S0033291709005558.
 25. Cryan J, Dinan T. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:1-12. doi: 10.1038/nrn3346.
 26. Vasudev A, Chaudhari S, Sethi R, Fu R, Sandieson R, Forester B. A review of the pharmacological and clinical profile of newer atypical antipsychotics as treatments for bipolar disorder: considerations for use in older patients. *Drugs Aging*. 2018;35:887-5. doi: 10.1007/s40266-018-0579-6.
 27. Machado-Vieira R. Lithium, stress, and resilience in bipolar disorder: deciphering this key homeostatic synaptic plasticity regulator. *J Affect Disord*. 2017;155:1-27. doi: 10.1016/j.jad.2017.12.026.
 28. Subramaniapillai M, Carmona N, Rong C, McIntyre R. Inflammation: opportunities for treatment stratification among individuals diagnosed with mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19:27-35.
 29. Fornaro M, Kardash L, Novello S, Fusco A, Anastasia A, Berardis D, et al. Progress in bipolar disorder drug design toward the development of novel therapeutic targets: a clinician's perspective. *Expert Opin Drug Discov*. 2018;13:2-8. doi: 10.1080/17460441.2018.1428554.
 30. Rosenblat J, Gregory J, Flor-Henry S, McIntyre R. Inflammation in Bipolar Disorder. In: Bernhard T, Baune, editors. *Inflammation and Immunity in Depression*. Amsterdam; Elsevier; 2018.p.445-54.33.
 31. Zarate C, Singh J, Manji H. Cellular plasticity cascades: Targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59:1006-20. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.10.021.

32. Won E, Kim Y. An oldie but goodie: lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2017;18:2679. doi: 10.3390/ijms18122679.
33. Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, Bernasconi A, Lorenzi C, Colombo C, et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. *Neurosci Lett*. 2005;376:51-5.
34. Luca A, Calandra C, Luca M. Gsk3 signalling and redox status in bipolar disorder: evidence from lithium efficacy. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1-12. doi: 10.1155/2016/3030547.
35. Beurel E, Song L, Joje RS. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 is necessary for the rapid antidepressant effect of ketamine in mice. *Mol Psychiatry*. 2011;11:1068-70. doi: 10.1038/mp.2011.47.
36. Liu R, Fuchikami M, Dwyer J, Lepack A, Duman R, Aghajanian G. GSK-3 inhibition potentiates the synaptogenic and antidepressant-like effects of subthreshold doses of ketamine. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:2268-77. doi: 10.1038/npp.2013.128.
37. Mohammad M, Al-Masri I, Taha M, Al-Ghoussein M, Alkhatib H, Najjar S, et al. Olanzapine inhibits glycogen synthase kinase-3beta: an investigation by docking simulation and experimental validation. *Eur J Pharmacol*. 2008;58:185-91. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.01.019.
38. Mohammad M, Al-Masri I, Issa A, Al-Ghoussein M, Fararjeh M, Alkhatib H, et al. Famotidine inhibits glycogen synthase kinase-3β: an investigation by docking simulation and experimental validation. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2013;28:690-4. doi: 10.3109/14756366.2012.672413.
39. Motawi T, Bustanji Y, El-Maraghy S, Taha M, Ghoussein M. Naproxen and cromolyn as new glycogen synthase kinase 3β inhibitors for amelioration of diabetes and obesity: an investigation by docking simulation and subsequent in vitro/in vivo biochemical evaluation. *J Biochem Mol Toxicol*. 2013;9:425-36. doi: 10.1002/jbt.21503.
40. Rosenblat J. Targeting the immune system in the treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology*. 2018;235:1-13. doi: 10.1007/s00213-0195175-x.
41. Rosenblat J, Cha D, Mansur R, McIntyre R. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;53:2-46. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.01.013.
42. Alawi M, Sinawi H, Rashid R. In the realm of psychoneuroimmunology: the role of celecoxib as an add-on treatment for bipolar mania. *Mol Neuropsychiatry*. 2018;3:164-7. doi: 10.1159/000494700.
43. Bavaresco D, Colonetti T, Grande A, Colom F, Valvassori S, Quevedo J, Rosa M. Efficacy of celecoxib adjunct treatment on bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;1:19-28. doi: 10.2174/1871527317666181105162347.
44. Colpo G, Leboyer M, Dantzer R, Trivedi M, Teixeira A. Immune-based strategies for mood disorders: facts and challenges. *Expert Rev Neurother*. 2018;18:139-52. doi: 10.1080/14737175.2018.1407242.
45. Nery F, Monkul E, Hatch J, Fonseca M, Zunta-Soares G, Frey B, Bowden C, et al. 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;23:87-94. doi: 10.1002/hup.912.
46. Halaris A. Cyclooxygenase-2-Inhibitor Combination Treatment for Bipolar Depression: Role of Inflammation and Kynurenine Pathway Biomarkers [clinical.trials]. Maywood; 2011. [Acedido a 14 de fevereiro de 2019] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01479829>.
47. Edberg D, Hoppensteadt D, Walborn A, Fareed J, Sinacore J, Halaris A. Plasma C-reactive protein levels in bipolar depression during cyclooxygenase-2 inhibitor combination treatment. *J Psychiatr Res*. 2018;102:1-7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.001.
48. Arabzadeh S, Ameli N, Zeinoddini A, Rezaei F, Farokhnia M, Mohammadinejad P, Ghaleiha A, et al. Celecoxib adjunctive therapy for acute bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord*. 2015;6:606-14. doi: 10.1111/bdi.12324.
49. Mousavi S, Khezri R, Karkhaneh-Yousefi M, Mohammadinejad P, Gholamian F, Mohammadi MR, et al. A 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;6:494-500. doi: 10.1089/cap.2016.0207.
50. Lan M. Neuroinflammation as a novel target to treat bipolar depression: a pilot PET Study With [11C] PBR-28 and N-Acetyl Cysteine (NAC) antidepressant treatment [clinical.trials]. Nova Iorque; 2018. [Acedido a 24 de Abril de 2019] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03730064?term=inflammation&cond=Bipolar+Disorder&draw=2&rank=2>
51. Dickerson F. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of a Probiotic Supplement to Prevent Relapse and Improve the Clinical Course After Hospitalization for Bipolar Depression [clinical.trials]. Maryland; 2018. [Acedido a 24 de Abril de 2019] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03349528?term=inflammation&cond=Bipolar+Disorder&draw=2&rank=20>.
52. Kocsis J. Depression, Obesity and Inflammatory Markers [clinical.trials]. Nova Iorque; 2016. [Acedido a 24 de Abril de 2019] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02765100?term=inflammation&cond=Bipolar+Disorder&draw=3&rank=12>.
53. McIntyre R. A Multisite, Fixed Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 12-Week Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Adjunctive Infliximab for the Treatment of Bipolar I/II Depression [clinical.trials]. Califórnia; 2015. [Acedido a 25 de Abril de 2019] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02363738?term=inflammation&cond=Bipolar+Disorder&draw=2&rank=14>
54. Rosenblat J, Gregory J, McIntyre R. Pharmacologic implications of inflammatory comorbidity in bipolar disorder. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;29:63-9. doi: 10.1016/j.coph.2016.06.007