

Imunologia do transtorno bipolar

Immunology of bipolar disorder

Izabela Guimarães Barbosa¹, Rodrigo Barreto Huguet², Fernando Silva Neves³, Moisés Evandro Bauer⁴, Antônio Lúcio Teixeira¹

RESUMO

Objetivo: Pesquisas recentes têm implicado fatores imunes na patogênese de diversos transtornos neuropsiquiátricos. O objetivo do presente trabalho é revisar os trabalhos que investigaram a associação entre transtorno bipolar e alterações em parâmetros imunes. **Métodos:** Artigos que incluíam as palavras-chave: "bipolar disorder", "mania", "immunology", "cytokines", "chemokines", "interleukins", "interferon" e "tumor necrosis factor" foram selecionados em uma revisão sistemática da literatura. As bases de dados avaliadas foram MedLine e Scopus, entre os anos de 1980 e 2008. **Resultados:** Foram identificados 28 trabalhos que estudaram alterações imunes em pacientes com transtorno bipolar. Seis artigos investigaram genes relacionados à resposta imune; cinco, autoanticorpos; quatro, populações leucocitárias; 13, citocinas e/ou moléculas relacionadas à resposta imune e seis, leucócitos de pacientes *in vitro*. **Conclusões:** Embora haja evidências na literatura correlacionando o transtorno bipolar a alterações imunes, os dados não são conclusivos. O transtorno bipolar parece estar associado a níveis mais elevados de autoanticorpos circulantes, assim como à tendência à ativação imune com produção de citocinas pró-inflamatórias e redução de parâmetros anti-inflamatórios.

Palavras-chave

Transtorno bipolar, imunologia, citocinas, quimiocinas, interleucinas, interferon e fator de necrose tumoral- α .

ABSTRACT

Objective: Emerging research has implicated immune factors in the pathogenesis of a variety of neuropsychiatric disorders. The objective of the present paper is to review the studies that investigated the association between bipolar disorder and immune parameters. **Methods:** Papers that included the keywords "bipolar disorder", "mania", "immunology", "cytokines", "chemokines", "interleukins", "interferon" and "tumor necrosis factor" were selected in a systematic review of the literature. The evaluated databases were MedLine and Scopus in the period between 1980 and 2008. **Results:** Twenty eight works were found. Six studies investigated immune response-related genes; five, auto-antibodies; four, leukocyte population; 13, cytokines and/or immune-related molecules; six, leukocytes *in vitro*. **Conclusions:** Although there is evidence in the literature correlating affective disorders with immune parameters, the results are still inconclusive. Bipolar disorder seems to be associated with increased levels of auto-antibodies as well as with a trend for increased immune activation with production of pro-inflammatory cytokines and reduction of the anti-inflammatory parameters.

Keywords

Bipolar disorder, immunology, cytokines, chemokines, interleukins, interferon and tumor necrosis factor- α .

Recebido em
1/12/2008
Aprovado em
26/1/2009

1 Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica.

2 Serviço de Psiquiatria do Hospital Governador Israel Pinheiro do Instituto dos Servidores do Estado de Minas Gerais (Ipsemg), Belo Horizonte, MG.

3 Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Departamento de Saúde Mental.

4 Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Instituto de Pesquisas Biomédicas, Laboratório de Imunologia Celular e Molecular.

Endereço para correspondência: Antônio Lúcio Teixeira
Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
Av. Alfredo Balena, 190 – 30310-130 – Belo Horizonte, MG
Telefone: (31) 3409-2651
E-mail: altexr@gmail.com

INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) caracteriza-se clinicamente pela alternância entre estados de humor depressivo e de humor maníaco (tipo I) ou hipomaníaco (tipo II). O TB tipo I tem prevalência de cerca de 1% da população¹, enquanto o TB tipo II afeta cerca de 5% da população².

As alterações de humor ocorrem em cerca de dois terços do tempo de vida do paciente, conferindo grande morbidade e impacto socioeconômico associados à doença³. Cerca de 50% a 70% dos pacientes cursam com algum tipo de comorbidade psiquiátrica⁴, enquanto cerca de 50% dos pacientes apresentam comorbidade clínica⁵.

A fisiopatologia do TB é ainda pouco compreendida. Reconhece-se a relevância da contribuição genética, sendo descrita herdabilidade de até 85%⁶. Entre os genes candidatos, destacam-se aqueles relacionados a sistemas de neurotransmissores, sobretudo serotonina (SLC6A4 e TPH2), dopamina (DRD4 e SLC6A3) e glutamato (DAOA e DTNBP1), e de crescimento neuronal (BDNF)^{7,8}. Contudo, os modelos focados em um único neurotransmissor não conseguem explicar a heterogeneidade da apresentação e do curso clínico do transtorno, sugerindo que a inter-relação entre múltiplos sistemas poderia estar comprometida nesses pacientes.

Mais recentemente, vem sendo estudado o papel das alterações do sistema imune, principalmente citocinas, na patogênese de transtornos psiquiátricos, como depressão maior⁹⁻¹¹, transtorno obsessivo-compulsivo¹² e esquizofrenia^{13,14}. Citocinas são peptídeos produzidos e liberados por células imunes com potencial para interferir no metabolismo de sistemas de neurotransmissores, nas atividades neuroendócrina e neuronal, na regulação do crescimento e da proliferação das células da glia¹⁵. O objetivo do presente trabalho é revisar os trabalhos que investigaram possíveis alterações imunes no TB.

MÉTODOS

A partir das bases de dados MedLine e Scopus, foram buscados artigos em língua inglesa, espanhola, portuguesa e francesa, publicados no período de 1990 e outubro de 2008, com as seguintes palavras-chave: "bipolar disorder", "mania", "immunology", "cytokines", "chemokines", "interleukines", "interferon" e "tumor necrosis factor".

RESULTADOS

Foram identificados 28 trabalhos que estudaram alterações imunes em TB. Seis estudos investigaram genes

relacionados à resposta imune em pacientes bipolares (Tabela 1).

Cinco estudos avaliaram autoanticorpos no TB (Tabela 2). Quatro deles mensuraram anticorpos antireoidianos e apenas um observou elevação desses autoanticorpos em pacientes bipolares. Hornig *et al.*²³ investigaram, além de anticorpos antireoidianos, anticorpos antinucleares (ANA), antidsDNA e anticardiolipina, não encontrando diferenças em relação a controles. O estudo de Padmos *et al.*²⁶ avaliou a expressão de anticorpos ligados à gastrite crônica autoimune (H/K-ATPase) e *diabetes mellitus* tipo I (GAD 65), encontrando maior expressão destes em pacientes bipolares.

Treze estudos avaliaram citocinas e/ou moléculas relacionadas à resposta imune em soro ou plasma de pacientes (Tabela 3). Quatro trabalhos realizaram dosagens séricas e/ou plasmática de TNF- α enquanto três evidenciaram elevação nos níveis séricos em relação aos controles³³⁻³⁵. Seis estudos investigaram os níveis circulantes de interleucina (IL)-6 e três mostraram alterações em relação a controles assintomáticos^{27,34,35}. Somente um estudo avaliou dosagem sérica de IL-8 em pacientes em fases de mania e depressão, encontrando níveis mais elevados em relação a controles³³. Um estudo avaliou dosagens plasmáticas de TGF- β em pacientes bipolares e observou que pacientes em fases de mania, sem o uso de medicamentos há pelo menos 4 semanas, evidenciavam elevações nos níveis plasmáticos em relação aos controles e que, após atingirem a eutimia e em uso de medicamentos, os níveis plasmáticos não diferiam dos controles³². Resultados conflitantes podem ser observados em relação a dosagens séricas e/ou plasmáticas das citocinas IL-2, IL-4, IL-10, IL-12 e interferon gama (IFN γ).

Em relação a receptores solúveis de citocinas, cinco trabalhos avaliaram os níveis de receptores solúveis de IL-2. Três encontraram níveis elevados em pacientes bipolares em quadros de mania^{27,29,31}. Quatro estudos investigaram níveis de receptores solúveis de IL-6 e somente um observou alteração em relação aos controles²⁷.

Quatro trabalhos estudaram diferentes populações leucocitárias no TB; dois encontraram alterações em relação a controles (Tabela 4). Um estudou observou diferenças em parâmetros celulares entre o estado de mania e o estado misto³⁸.

Seis estudos avaliaram as células mononucleares de sangue periférico isolados de pacientes bipolares *in vitro* (Tabela 5). Na ausência de estímulos, as células de pacientes não apresentaram alterações nos níveis de IL-1, IL-2, IL-6, IL-10 e INF γ em relação aos controles, independentemente da medicação ou fase da doença^{40,43}. Seis estudos avaliaram os meios de culturas de células sob estimulação. Dados discordantes têm sido evidenciados em relação à produção de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , INF γ .

Tabela 1. Polimorfismos de genes ligados à resposta imune no transtorno bipolar (TB)

	Pacientes/ controles	População estudada	Especificação do TB	Polimorfismo estudado	Resultado
Pae <i>et al.</i> ¹⁶	89/125	Coreana	ND	-308G/A do gene do TNF- α	-308A p > c
Papiol <i>et al.</i> ¹⁷	88/176	Espanhola	ND	-511C/T do gene do IL-1 β alelo A2 do antagonista do receptor IL-1	-511 C p > c p > c
Kim <i>et al.</i> ¹⁸	83/297	Coreana	ND	Gene IL-1RA	p = c
Roh <i>et al.</i> ¹⁹	183/350	Coreana	TB I (145) II (38)	-2518 G/A do gene do MCP-1	p = c
Czerski <i>et al.</i> ²⁰	361/351	Polonesa	ND	-308G/A do gene TNF- α	-308 G p > c
Padmos <i>et al.</i> ^{21*}	42/25		TB I (35) II (7)	PDE4B IL-1B IL-6 TNF TNFAIP3 PTGS2 PTX3 HSPA1A CCL2 CCL7 CCL20 CXCL2 CCR2 CDC42 CX3CR1 BCL2A1 EMP1 MAPK6 DUSP2 NAB2 ATF3	p > c p > c p > c p > c p > c p > c p > c p = c p > c p > c p > c p > c p > c p > c p > c p > c p > c p > c p > c p > c p > c

ND: não disponível; p: paciente; c: controle.

* Empregou a técnica de "microarray" que possibilita a investigação simultânea de vários polimorfismos.

Tabela 2. Autoanticorpos no transtorno bipolar (TB)

	Pacientes/controles	Especificação do TAB	Comorbidade psiquiátrica	Comorbidade clínica	Medicação em uso	Influência da medicação	Autoanticorpo	Resultado
Rapaport <i>et al.</i> ²²	26/34	TB I (16) II (10)	ND	ND	ND	ND	Anticardiolipina Antimicrosomal Antitireoglobulina	p = c p = c p = c
Hornig <i>et al.</i> ²³	103/22	TB I (79) II (24)	ND	ND	Lítio	Sem influência	ANA AntidsDNA Antitireoglobulina Anticardiolipina	p = c p = c p = c p = c
Kupka <i>et al.</i> ²⁴	226/252	ND	ND	ND	Lítio	Sem influência	AntiTPO	p > c
Baethge <i>et al.</i> ²⁵	64/100	ND	ND	ND	Lítio, hormônio tireoidiano	Sem influência	AntiTPO TgAb TrAb	p = c p = c p = c
Padmos <i>et al.</i> ²⁶	239/220	TB I, II, SOE, cicladores rápidos	ND	ND	Lítio, carbamazepina, valproato, antidepressivos e antipsicóticos	Sem influência	H/K-ATPase GAD 65 A GAD 67 A	p > c p > c p = c

ND: não disponível; SOE: sem outras especificações; p: paciente; c: controle; GAD: ácido glutâmico descarboxilase.

Tabela 3. Estudos que detectaram parâmetros imunes *in vivo*

	Número de pacientes/controles	Tempo sem uso de medicamentos	Especificação TB na entrada do estudo	Comorbidade	Parâmetros imunes e condições	Medicação para tratamento e tempo	Especificação TB após TTO	Parâmetros imunes após tratamento
Rapaport ²²	26/34	Pacientes medicados e não medicados	TB em eutímia TB I (16) TB II (10)	ND	SL-2R (sem alteração)	ND	ND	ND
Maes <i>et al.</i> ²⁷	10/21	7 (7-60) dias	TB I Mania	ND	IL-6 (sem alteração) ↑SL-6R ↑SL-2R	Valproato 14 dias	Eutímia	IL-6 (sem alteração) ↑SL-6R ↑SL-2R
Rapaport <i>et al.</i> ²⁸	17/18	2 semanas	Cicladores rápidos Hipomania (2) Depressão (6) Eutímia (9) TB I (3) TB II (14)	Sem comorbidades clínicas ou psiquiátricas	IL-4, IL-6, IL-10 e INFγ (indetectáveis) IL-2 (sem alteração) SL-6R e SL-2R (sem alterações)	Carbonato de lítio (0,82 mEq/L) 30 dias	Eutímia	IL-4, IL-6, IL-10 e INFγ (indetectável) IL-2* (sem alteração)
Tsai <i>et al.</i> ²⁹	31/31	Em uso: carbamazepina	TB I Mania	ND	SL-6R sem alteração ↑SL-2R	Introdução de lítio	Eutímia	SL-6R e SL-2R (sem alterações) ↓SL-2R
Kim <i>et al.</i> ³⁰	25/85	> 4 meses	TB I Mania	Sem comorbidades psiquiátricas relacionadas a abuso de álcool e substâncias, doença autoimunes	IL-12 (sem alteração)	Carbonato de lítio e/ou valproato e/ou antipsicóticos 8 semanas	Eutímia	IL-12 (sem alteração)
Breunis <i>et al.</i> ³¹	64/66	Em uso de medicações	TB I e II	ND	↑SL-2R em bipolares principalmente em mania	ND	ND	ND
Kim <i>et al.</i> ³²	70/96	> 4 meses	TB I Mania	Sem doenças autoimunes, infecções, abuso de álcool e outras substâncias	↑IL-4 ↑INFγ ↓TGF-β	Carbonato de lítio e/ou valproato e/ou antipsicóticos 8 semanas	Eutímia	↑IL-4 ↑INFγ ↑TGF β
O'Brien <i>et al.</i> ³³	21/21	Em uso de medicações: antipsicóticos, antidepressivo estabilizador do humor	Mania (9) Depressão (12) Não houve especificação TB I ou II	Sem comorbidades clínicas, psiquiátricas ou uso de anti-inflamatórios	Mania: ↑IL-8 ↑TNF-α ↑IL-6 IL-10 (sem alteração) Depressão: ↑IL-8 ↑TNF-α IL-10 e IL-6 (sem alterações)	ND	ND	ND
Ortiz-Dominguez <i>et al.</i> ³⁴	20/33	> 3 semanas	TB I Mania (10) Depressão (10)	Sem comorbidades clínicas, psiquiátricas ou uso de anti-inflamatórios	SL-6R (sem alterações) Mania: ↑TNF-α ↑IL-4 ↓IL-2 ↓IL-β Depressão: ↑TN-α ↑IL-6 ↓IL-2, ↓IL-4, IL-β (sem alterações)	ND	ND	ND
Hung <i>et al.</i> ³⁵	15/14		Depressão sem especificação TAB I ou II	ND	TNF-α, IL-6 (sem alterações)	ND	ND	ND
Kauer-Sant'Anna <i>et al.</i> ³⁶	60/60	Em uso de medicações: antipsicóticos, antidepressivo estabilizador do humor	TAB I em eutímia diagnóstico < 3 anos diagnóstico > 10 anos	ND	Diagnóstico < 3 anos ↑TNF-α ↑IL-6 ↑IL-10 diagnóstico > 10 anos ↑TNF-α ↑IL-6, IL-10 sem alterações	ND	ND	ND

ND: não disponível; IL: interleucina; TNF: fator de necrose tumoral; INF: interferon; ↑: elevado; ↓: diminuído; SL-R: receptor solúvel.

Tabela 4. Alterações de populações leucocitárias em pacientes bipolares

	Pacientes/controles	Especificação de TB	Alteração leucocitária	Correlação	Medicação em uso	Influência da medicação
Rapaport <i>et al.</i> ²²	26/34	Eutimia TB I (16) II (10)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ CD16 ⁺ CD19 ⁺ CD25 ⁺ HLA-DR ⁺ CD19 ⁺ HLA ⁺ CD19 ⁺ CD5 ⁺ CD29 ⁺ CD4 ⁺ CD4 CD8	p = c	ND	ND
Sourlingas <i>et al.</i> ³⁷	12/7	Mania/hipomania (3) Depressão (3) Eutimia (7)	Leucócitos totais	p < c	Lítio, tricíclicos, antipsicóticos	ND
Cassidy <i>et al.</i> ³⁸	174/0	TB I Mania (155) Misto (19)	Leucócitos totais Neutrófilos Linfócitos Monócitos	ms > m ms > m ms = m ms > m	Sem medicação > 2 semanas	ND
Breunis <i>et al.</i> ³¹	64/29	TB I TB II	CD3 ⁺ MHCII ⁺ CD3 ⁺ CD25 ⁺ CD3 ⁺ CD71 ⁺ CD3 ⁺ CD69 ⁺ Células B Células NK	p = c p > c p > c p = c p > c p = c	ND	ND

ND: não disponível; p: paciente; c: controle; ms: misto; m: mania.

DISCUSSÃO

Trata-se do primeiro estudo sistemático de alterações imunes no TB. Em conjunto, os resultados sugerem que os pacientes bipolares, independentemente da fase da doença, têm alterações em diferentes parâmetros estudados.

Os pacientes bipolares tenderam a apresentar maiores níveis de autoanticorpos circulantes com provável associação com doenças autoimunes. Em relação às citocinas, os pacientes bipolares parecem exibir um perfil pró-inflamatório, independentemente da fase da doença, com diminuição de citocinas e/ou moléculas anti-inflamatórias. Há trabalhos que sugerem que quadros de mania estejam marcados por perfil ainda mais pró-inflamatório. Cabe ressaltar que perfil anti-inflamatório *in vivo* e *in vitro* é observado classicamente em pacientes com quadros de depressão unipolar¹¹.

As alterações imunológicas em pacientes bipolares parecem ser evidenciadas também em seus familiares. Hilligers *et al.*⁴⁴ realizaram um estudo longitudinal com 140 filhos de pais com o diagnóstico de TB. No momento da entrada no estudo, os filhos tinham idade entre 12 e 21 anos e foram acompanhados por 55 meses e avaliados por 3 vezes durante esse período. Foram observadas elevações nos níveis de anticorpos antiTPO (tioperoxidase) em filhos de pacientes bipolares, principalmente no sexo feminino. Os jovens que apresentavam elevações nos níveis de antiTPO não mostravam aumento na frequência de transtornos de humor ou demais transtornos psiquiátricos até o momento da avaliação. Padmos *et al.*²¹ realizaram um estudo em monócitos de pacientes com o diagnóstico de TB e seus filhos

e encontraram expressão alterada de RNA mensageiros de genes relacionados a inflamação, tráfego celular, sobrevivência e via mitógeno-proteína-quinase ativada. Os filhos de pacientes bipolares, que exibiam algum transtorno de humor durante a pesquisa, apresentavam maior expressão desses genes em comparação aos filhos não afetados.

Embora haja evidências na literatura correlacionando o TB a alterações imunológicas, os dados são ainda inconsistentes. Vários fatores provavelmente contribuem para a indefinição acerca do envolvimento de fatores imunes no TB, como o volume limitado de pesquisas realizadas, especialmente investigando pacientes bipolares nas três fases da doença, o que poderia demonstrar um perfil imunológico distinto em cada uma delas, e o pequeno número de pacientes incluídos nos estudos. Outro possível fator limitante seria a ausência de informação sobre as comorbidades clínicas e psiquiátricas dos pacientes que poderiam interferir em parâmetros imunes como, por exemplo, *diabetes mellitus*⁴⁵, doenças coronarianas⁴⁶, obesidade⁴⁷, tabagismo⁴⁸, esclerose múltipla⁴⁹ e transtorno obsessivo-compulsivo¹². Dessa forma, os próximos estudos deverão ser mais criteriosos no recrutamento das populações com TB.

Uma grande discussão tem sido enfocada no papel da interferência da medicação nos fatores imunes. Segundo revisão da literatura, os estudos que avaliaram esses fatores antes do uso de medicamentos não apresentaram, em sua maioria, alterações dos parâmetros imunes, sugerindo que as alterações imunológicas seriam intrínsecas ao TB^{27,28,30-32,39,40-42}. Entretanto, Padmos *et al.*²¹ demonstraram que o uso de lítio, carbamazepina, valproato de sódio e

Tabela 5. Estudos que detectaram parâmetros imunes *in vitro*

Número de pacientes/controles	Tempo sem uso de medicamentos	Especificação TB na entrada do estudo	Comorbidade	Parâmetros imunes e condições	Medicação para tratamento e tempo	Especificação TB após TTO	Parâmetros imunes após tratamento
Rapaport ²²	26/34 Pacientes medicados e não medicados	TB em eutímia (16) TB II (10)	ND	Cultura com estímulo IL-2 (sem alteração)	ND	ND	ND
Su <i>et al.</i> ²⁹	20/15 Pacientes medicados e não medicados	TBI Mania	Sem comorbidades psiquiátricas, abuso de álcool e substâncias, doença autoimunes ou infecciosa	Cultura com estímulo ↑ INF- γ IL-10 (sem alteração)	Estabilizadores do humor e antipsicótico	TBI Eutímia	Cultura com estímulo ↑ INF- γ IL-10 (sem alteração)
Boufidou <i>et al.</i> ⁴⁰	40/20 Em uso de lítio (20) Sem uso de lítio (20)	TB em eutímia (27) TB II (13)	Sem doença autoimune, alergia ou infecção	Cultura sem estímulo INF- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-10 (sem alterações) Cultura com estímulo ↓ INF, ↓ IL-1, ↓ IL-2*, ↓ IL-6, ↓ IL-10	ND	ND	ND
Liu <i>et al.</i> ⁴¹	52/45 Pacientes medicados e não medicados	TBI Mania	ND	PBMC com estímulo ↓ INF- γ , ↑ IL-1 RA IL-2, IL-4, IL-10 (sem alterações)	Estabilizadores do humor e antipsicótico	TBI Eutímia	PBMC com estímulo ↓ INF- γ , ↑ IL-1 RA, ↑ IL-2 IL-4, IL-10 (sem alterações)
Kim <i>et al.</i> ⁴²	37/74 > 4 meses	TBI Mania	Sem comorbidades psiquiátricas, abuso de álcool e substâncias, doença autoimunes	Cultura com estímulo ↑ TNF- α , ↑ IL-6, ↑ IL-4 IL-2 e INF- γ (sem alterações)	Estabilizadores do humor e antipsicóticos 6 semanas	TBI Eutímia	Cultura com estímulo ↑ TNF- α , ↑ IL-6, ↑ IL-4 IL-2 e INF- γ (sem alterações)
Knijff <i>et al.</i> ⁴³	80/59 Em uso de lítio (59) Sem uso de lítio (21)	TBI (61) II (19) Mania (11) Eutímia (50) Depressão (15)	ND	Cultura sem estímulo IL-1, IL-6 (sem alterações) Cultura com estímulo IL-1, IL-6 (sem alterações)** ↑ IL-1***, ↓ IL-6***	ND	ND	ND

ND: não disponível; IL: interleucina; TNF: fator de necrose tumoral; INF: interferon; ↑: elevado; ↓: diminuído; SL-Rt: receptor solúvel.

* Pacientes não responsivos a lítio não apresentaram diferenças estatísticas com controles.

** Pacientes em uso de lítio.

*** Pacientes não estavam em uso de lítio.

antipsicóticos poderia ser responsável pela indução de uma menor expressão de alguns genes (PDE4B, *IL-1B*, *IL6*, *TNF*, *TNFAIP3*, *PTGS2*, *PTX3*, *CCL20*, *CXCL2*, *BCL2A1* e *DUSP2*). Além disso, Rapaport *et al.*²⁸ apontaram uma possível interferência do uso de lítio na dosagem sérica dos receptores solúveis de *IL-2* e *IL-6* ao avaliarem pacientes bipolares cicladores rápidos em eutímia, comparando-os a controles saudáveis. Os pesquisadores observaram que os pacientes cicladores rápidos apresentavam uma tendência a níveis mais altos de receptores solúveis de *IL-2* e *IL-6*, quando comparados a controles livres de medicação. Após a introdução de lítio, os níveis de receptores solúveis em pacientes bipolares diminuía, enquanto aumentavam nos controles medicados com lítio. Rapaport e Manji⁵⁰ avaliaram o papel do lítio na produção *in vitro* de citocinas por leucócitos de pacientes bipolares sem comorbidades clínicas ou psiquiátricas. Observaram que o lítio induzia aumento na produção de *IL-4* e *IL-10* e diminuição nas citocinas pró-inflamatórias *IL-6* e *INFγ*. Mais recentemente, foi confirmado que o tratamento com lítio *in vivo* ou *in vitro* restaurava o perfil de produção de *IL-1β* e *IL-6* dos pacientes com TB⁴³. Dessa maneira, os próximos estudos deverão controlar o uso dos estabilizadores do humor nas análises das citocinas.

CONCLUSÃO

Embora haja crescentes evidências na literatura correlacionando o TB a alterações imunes, os dados não são ainda conclusivos. Os pacientes bipolares tendem a exibir níveis mais elevados de autoanticorpos circulantes e perfil pró-inflamatório de citocinas, independentemente da fase da doença ou do uso de medicação, quando comparados a controles saudáveis. Isso que poderia sugerir a participação de mecanismos imunes e/ou inflamatórios na fisiopatologia do TB. Seguindo essa linha de evidência, é interessante destacar recentes estudos investigando drogas anti-inflamatórias como nova estratégia terapêutica para pacientes bipolares⁵¹.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o financiamento dos projetos de pesquisa em psiconeuroimunologia recebido da Rede Instituto Brasileiro de Neurociência (IBN-Net, MCT/Finep).

REFERÊNCIAS

- Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med*. 2004;351(5):476-86.
- Benazzi F. Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2007;21(9):27-40.
- Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(2):127-37.
- Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005;67(1):1-8.
- Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K, Krishnan KR. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(2):401-4.
- Merikangas K, Yu K. Genetic epidemiology of bipolar disorder. *Clin Neurosci Res*. 2002; 2:127-41.
- Carter CJ. Multiple genes and factors associated with bipolar disorder converge on growth factor and stress activated kinase pathways controlling translation initiation: implications for oligodendrocyte viability. *Neurochem Int*. 2007;50(3):461-90.
- Serretti A, Mandelli L. The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions', genes, new potential candidates and future directions. *Mol Psychiatry*. 2008;13(8):742-71.
- Simon NM, McNamara K, Chow CW, Maser RS, Papakostas G, Pollack MH, et al. A detailed examination of cytokine abnormalities in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:230-3.
- Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clin Dev Immunol*. 2007;7:63-96.
- Teixeira AL, Bauer ME, Nicolato R, Reis HJ, Palotás A. Cytokines and the brain: beyond immune response. In: Fedorovich SV (ed.). *Signal Transduction in Nervous Cells*, India; 2008.
- da Rocha FF, Correa H, Teixeira AL. Obsessive-compulsive disorder and immunology: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(5):1139-46.
- Coelho FM, Reis HJ, Nicolato R, Romano-Silva MA, Teixeira MM, Bauer ME, Teixeira AL. Increased serum levels of inflammatory markers in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15(2):140-4.
- Teixeira AL, Reis HJ, Nicolato R, Brito-Melo G, Correa H, Teixeira MM, et al. Increased serum levels of CCL11/eotaxin in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(3):710-4.
- 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.
- Pae CU, Lee KU, Han H, Serretti A, Jun TY. Tumor necrosis factor alpha gene-G308A polymorphism associated with bipolar I disorder in the Korean population. *Psychiatry Res*. 2004;125(1):65-8.
- Papiol S, Rosa A, Gutiérrez B, Martín B, Salgado P, Catalán R, et al. Interleukin-1 cluster is associated with genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *J Med Genet*. 2004;41(3):219-23.
- Kim SJ, Lee HJ, Koo HG, Kim JW, Song JY, Kim MK, et al. Impact of *IL-1* receptor antagonist gene polymorphism on schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Genet*. 2004;14(3):165-7.
- Roh MS, Lee KY, Joo EJ, Lee N, Kim YS. No association of the MCP-1 promoter A-2518G polymorphism with bipolar disorder in the Korean population. *Neurosci Lett*. 2007;427(1):1-5.
- Czerski PM, Rybakowski F, Kapelski P, Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A. Association of tumor necrosis factor -308G/A promoter polymorphism with schizophrenia and bipolar affective disorder in a Polish population. *Neuropsychobiology*. 2008;57(1-2):88-94.
- Padmos RC, Hillegers MH, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJ, et al. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(4):395-407.
- Rapaport MH. Immune parameters in euthymic bipolar patients and normal volunteers. *J Affect Disord*. 1994;32:149-56.
- Hornig M, Amsterdam JD, Kamoun M, Goodman DB. Autoantibody disturbances in affective disorders: a function of age and gender? *J Affect Disord*. 1999;55(1):29-37.
- Kupka RW, Nolen WA, Post RM, McElroy SL, Altshuler LL, Denicoff KD, et al. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry*. 2002;51(4):305-11.

25. Baethge C, Blumentritt H, Berghöfer A, Bschor T, Glenn T, Adli M, et al. Long-term lithium treatment and thyroid antibodies: a controlled study. *J Psychiatry Neurosci*. 2005;30(6):423-7.
26. Padmos RC, Bekris L, Knijff EM, Tiemeier H, Kupka RW, Cohen D, et al. A high prevalence of organ-specific autoimmunity in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;56(7):476-82.
27. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res*. 1995;29(2):141-52.
28. Rapaport MH, Guylai L, Whybrow P. Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment. *J Psychiatr Res*. 1999;33(4):335-40.
29. Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ. Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *J Affect Disord*. 2000;64(2-3):185-93.
30. Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, et al. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatry*. 2002;7(10):1107-14.
31. Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA, Suppes T, Denicoff KD, Leverich GS, et al. High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003;53(2):157-65.
32. Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee SW, Leonard BE, et al. T-helper types 1, 2, and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients. *Psychiatry Res*. 2004;129(3):267-72.
33. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord*. 2006;90(2-3):263-7.
34. Ortiz-Domínguez A, Hernández ME, Berlanga C, Gutiérrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disord*. 2007;9(6):596-602.
35. Hung YJ, Hsieh CH, Chen YJ, Pei D, Kuo SW, Shen DC, et al. Insulin sensitivity, proinflammatory markers and adiponectin in young males with different subtypes of depressive disorder. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(5):784-9.
36. Kauer-Sant'anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Trevor Young L, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;4:1-12.
37. Sourlingas TG, Issidorides MR, Havaki S, Trikkas G, Sekeri-Pataryas KE. Peripheral blood lymphocytes of bipolar affective patients have a histone synthetic profile indicative of an active cell state. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1998;22(1):81-96.
38. Cassidy F, Wilson WH, Carroll BJ. Leukocytosis and hypoalbuminemia in mixed bipolar states: evidence for immune activation. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105(1):60-4.
39. Su KP, Leu SJ, Yang YY, Shen WW, Chou YM, Tsai SY. Reduced production of interferon-gamma but not interleukin-10 in bipolar mania and subsequent remission. *J Affect Disord*. 2002;71(1-3):205-9.
40. Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B, Liappas IA, Christodoulou GN. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *J Affect Disord*. 2004;82(2):309-13.
41. Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *J Neuroimmunol*. 2004;150(1-2):116-22.
42. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;104(1-3):91-5.
43. Knijff EM, Breunis MN, Kupka RW, de Wit HJ, Ruwhof C, Akkerhuis GW, et al. An imbalance in the production of IL-1beta and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. *Bipolar Disord*. 2007;9(7):743-53.
44. Hilleger MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA, et al. Signs of a higher prevalence of autoimmune thyroiditis in female offspring of bipolar parents. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(6-7):394-9.
45. O'Connor JC, McCusker RH, Strle K, Johnson RW, Dantzer R, Kelley KW. Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology. *Cell Immunol*. 2008;252(1-2):91-110.
46. Kop WJ, Cohen N. Psychoneuroimmunological pathways involved in acute coronary syndromes. In: Ader R (ed.). *Psychoneuroimmunology*. New York: Elsevier Press; 2007. p. 921-44.
47. Guest CB, Gao Y, O'Connor JC, Freund GG. Obesity and Immunity. In: Ader R (ed.). *Psychoneuroimmunology*. New York: Elsevier Press; 2007. p. 933-1012.
48. Schleifer SJ. Psychoneuroimmunologic aspects of alcohol and substance abuse. In: Ader R (ed.). *Psychoneuroimmunology*. New York: Elsevier Press; 2007. p. 549-62.
49. Moreira MA, Souza AL, Lana-Peixoto MA, Teixeira MM, Teixeira AL. Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with active and stable relapsing-remitting multiple sclerosis. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(4):441-5.
50. Rapaport MH, Manji HK. The effects of lithium on ex vivo cytokine production. *Biol Psychiatry*. 2001;50(3):217-24.
51. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, 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(2):87-94.