

# Estudo da Inflamação no Transtorno Afetivo Bipolar: Avaliação de Citocinas Inflamatórias

*Study of Inflammation In Bipolar Disorder: Assessment of Inflammatory Cytokines*

Michaëlle Geralda dos Santos<sup>1</sup>, Mayara Chaves Faria<sup>2</sup>, Karina Braga Gomes Borges<sup>3</sup>, Antônio Lúcio Teixeira<sup>4</sup>, Lirlândia Pires de Sousa<sup>5</sup>

## RESUMO

**Introdução.** O processo inflamatório leva à liberação de diversos mediadores lipídicos e proteicos dentre os quais estão as citocinas. Estudos recentes têm relacionado a ação das citocinas com a fisiopatologia do Transtorno Bipolar (TB). **Objetivo.** Revisar a literatura acerca de estudos que realizaram dosagens dos níveis sistêmicos (séricos ou plasmáticos) de citocinas no TB. **Método.** Foram pesquisados artigos de 01/1980 a 01/2013, nos idiomas inglês e português, nas bases de dados MedLine e Scielo, com as palavras-chave *Inflammation, Cytokines Bipolar Disorder*. Foram excluídos artigos que avaliaram produção *in vitro* de citocinas, que não estratificaram os pacientes de acordo com a fase do transtorno bipolar (mania, depressão ou eutímia). **Resultados.** Foram identificados 25 trabalhos que avaliaram os níveis séricos ou plasmáticos de citocinas em pacientes com TB. As citocinas avaliadas foram: IL-8, INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , IL-12, IL-6, IL-4, IL-10, IL-2, IL-17, IL-5, TNF- $\alpha$  e seus receptores solúveis sTNFR1 e sTNFR2, além de sIL-6R e IL-1Ra. Embora os estudos apresentem resultados conflitantes quanto aos níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias no soro ou plasma de pacientes com TB, existe uma tendência para um perfil pró-inflamatório nos pacientes em fase de depressão e mania. **Conclusão.** O presente estudo sugere que os parâmetros imunológicos, representados por alterações nos níveis plasmáticos e/ou séricos de citocinas podem estar relacionados com a fisiopatologia do TB.

**Unitermos.** Inflamação, Citocinas, Transtorno Bipolar.

**Citação.** Santos MG, Faria MC, Borges KBG, Teixeira AL, Sousa LP. Estudo da Inflamação no Transtorno Afetivo Bipolar: Avaliação de Citocinas Inflamatórias.

**Trabalho realizado na Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil.**

1. Farmacêutica Bioquímica, Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas UFMG e Pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri - UFVJM, Diamantina-MG, Brasil.

2. Farmacêutica Bioquímica, Pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil.

3. Farmacêutica Bioquímica, Professora Adjunta do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil.

4. Neurologista, Professor Associado do Departamento de Clínica Médica - Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil.

5. Farmacêutica Bioquímica, Professora Adjunta do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil.

## ABSTRACT

**Introduction.** The inflammatory process leads to the release of several lipids and protein mediators, including cytokines. Recent studies have associated cytokines and their actions to the physiopathology of Bipolar Disorder (BD). This disorder is characterized by mood changes between pathological (depression or mania) and physiologic (euthymia) states. **Objective.** To review the literature concerning the measurement of circulating (serum or plasma) levels of cytokines in BD. **Method.** Articles were searched from 01/1980 to 01/2013, in English and Portuguese, in the databases MEDLINE and SciELO with the keywords *Inflammation, Cytokines and Bipolar Disorder*. Articles that evaluated *in vitro* production of cytokines, or did not perform stratification of patients according to the phase of bipolar disorder (mania depression or euthymia) were excluded. **Results.** 25 works that evaluated the cytokine levels (serum or plasma) in patients with BD were identified. The cytokines evaluated were: IL-8, INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , IL-12, IL-6, IL-4, IL-10, IL-2, IL-17, IL-5, and TNF- $\alpha$ , and its soluble receptors TNFR1 and sTNFR2, as well as sIL-6R and IL-1Ra. Although the studies have shown conflicting results regarding the levels of pro and anti-inflammatory serum or plasma of patients with TB, there is a tendency towards a pro-inflammatory profile in patients in phase of depression and mania. **Conclusion.** This study suggests that immunological parameters, represented by changes in plasma and/or serum cytokines may be related to the pathophysiology of BD.

**Keywords.** Inflammation, Cytokines, Bipolar Disorder.

**Citation.** Santos MG, Faria MC, Borges KBG, Teixeira AL, Sousa LP. Study of Inflammation In Bipolar Disorder: Assessment of Inflammatory Cytokines.

### Endereço para correspondência:

Lirlândia P. Sousa  
Av. Antonio Carlos, 6627 - Pampulha  
CEP 31270-901, Belo Horizonte-MG, Brasil.  
Tel.: +55 31 3409 6883 / FAX: +55 31 3409 2651.  
E-mail: lipsousa72@gmail.com,  
sousa@icb.ufmg.br

Revisão  
Recebido em: 30/04/13  
Aceito em: 18/03/14  
Conflito de interesses: não

## INTRODUÇÃO

Os transtornos do humor estão entre as alterações psiquiátricas mais frequentes na prática clínica, cuja descrição fenomenológica se baseia em alterações do humor, do comportamento, do pensamento e da psicomotricidade, podendo incluir a presença de sintomas psicóticos<sup>1</sup>. O Transtorno Bipolar (TB) associa-se a oscilações do humor. Geralmente, a doença manifesta-se entre 18 e 24 anos de idade, podendo atingir todas as faixas etárias. Os períodos de variações do humor são denominados episódios de mania ou depressão de acordo com os sintomas apresentados pelo paciente. Durante a fase de mania, o paciente apresenta humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável, otimismo extremo, além de aumento do ritmo de pensamentos e da fala, aumento da libido, agitação, impaciência, insônia e dificuldade de concentração. A fase depressiva é caracterizada por tristeza, sentimento de culpa, ansiedade, fadiga, anergia, dificuldade de raciocínio, alterações do sono e do apetite, baixa autoestima, dificuldade de sentir alegria ou prazer, fácil distração e pensamentos suicidas<sup>2</sup>. O período de remissão dos sintomas é denominado eutímia<sup>3</sup>. O transtorno pode manifestar-se como do tipo I, caracterizado por episódios recorrentes de mania e depressão; ou do tipo II, cujos pacientes desenvolvem episódios de hipomania alternados com depressão<sup>2</sup>. O TBH tipo I tem prevalência de 1%<sup>4</sup> enquanto o TBH tipo II atinge 5% da população<sup>1</sup>.

O TB confere grande morbidade, mortalidade e impacto sócio-econômico, tendo em vista que alterações de humor ocorrem em cerca de dois terços do tempo de vida do paciente<sup>5</sup>. Além disso, 50 a 70% dos pacientes desenvolvem outros transtornos psiquiátricos<sup>6</sup> e cerca de 50% dos pacientes apresentam ainda doenças não neurológicas, principalmente diabetes, doenças da tireóide, obesidade, hipercolesterolemia, hipertensão e doenças cardíacas<sup>7</sup>.

As citocinas são mediadores inflamatórios proteicos produzidos pelas células do sistema imune, como células T, células NK, monócitos/macrófagos, células dendríticas, além de outros tipos celulares, como as endoteliais e algumas células teciduais<sup>8</sup>, sendo também produzidas por células do sistema nervoso, particularmente pela micróglia e pelos astrócitos<sup>9,10</sup>. Nas últimas décadas, com a demonstração do papel das citocinas em processos

neurais como plasticidade sináptica, o número de pesquisas a respeito do envolvimento dessas substâncias no TB tem aumentado e vários autores apontam uma disfunção imune como um dos componentes etiológicos desse transtorno<sup>11</sup>.

Estudos recentes indicam que o comprometimento da neuroplasticidade e sobrevivência neuronal sejam os principais eventos envolvidos na patogênese do TB. Esses eventos são influenciados por vários fatores, como a ação harmônica de neurotransmissores, hormônios, neurotrofinas e mediadores inflamatórios, como as citocinas<sup>12,13</sup>. Tem sido demonstrado que níveis elevados de cortisol, liberado em função do estresse, podem acarretar danos nas membranas das mitocôndrias neuronais, especialmente em pacientes com TB, levando à liberação de compostos tóxicos e culminando com alterações na estrutura da molécula de DNA no núcleo destas células. Toda essa transformação aciona os mecanismos de apoptose. Além disso, os compostos liberados pelas mitocôndrias podem alcançar a corrente sanguínea e ativar proteínas do sistema imune. Este mecanismo dispara a liberação das citocinas interleucina (IL)-6, IL-10 e Fator de Necrose Tumoral (TNF)- $\alpha$ , que por sua vez, ativam outras reações bioquímicas que causam a morte de mais neurônios<sup>14-16</sup>. Dessa forma, a grande importância dos estudos relacionados à pesquisa de citocinas em transtornos psiquiátricos, como o TB, encontra-se principalmente na busca pela compreensão de sua neurobiologia, além da descoberta de biomarcadores que poderão levar ao desenvolvimento de novas estratégias de tratamento, bem como auxiliar no diagnóstico e avaliação do prognóstico de tais transtornos.

Diante do exposto, o objetivo desse trabalho foi revisar a literatura acerca de estudos que envolvam dosagens séricas ou plasmáticas de citocinas em pacientes com TB comparados a controles sem o distúrbio, buscando entender melhor a relação entre alterações dos níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias e este transtorno psiquiátrico.

## MÉTODO

Este trabalho consiste em uma revisão a respeito de citocinas e TB. Para realizá-lo, foram pesquisados artigos científicos nas bases de dados MedLine e Scielo utilizan-

do-se as seguintes palavras-chave: *Inflammation, Cytokine Bipolar Disorder*. Foram incluídos todos os artigos publicados desde janeiro de 1980 até janeiro de 2013, nos idiomas inglês e português, que reportaram dosagem sérica ou plasmática de citocinas, receptores solúveis ou antagonistas de citocinas em pacientes com Transtorno Bipolar. Os critérios de exclusão dessa revisão consistem de trabalhos que avaliaram a produção *in vitro* de citocinas, a não estratificação dos pacientes de acordo com a fase do transtorno bipolar (mania, depressão ou eutímia) e resumos de congresso.

## RESULTADOS

Foram encontrados vinte e cinco trabalhos que realizaram a dosagem dos níveis séricos ou plasmáticos de citocinas em pacientes com TB. Quatro artigos incluíram pacientes nas diferentes fases do TB: mania, depressão e eutímia<sup>17-20</sup>, sendo que em um desses a fase de mania está retratada como “humor elevado”<sup>19</sup> e em outro, a fase de eutímia é citada como “remissão sustentada”<sup>18</sup>. Em nove trabalhos foram incluídos pacientes na fase de eutímia<sup>21-29</sup>, em oito havia pacientes na fase de mania<sup>30-37</sup>; em um havia pacientes somente na fase de depressão<sup>38</sup>; um estudo incluiu pacientes tanto na fase de eutímia quanto na fase de mania<sup>39</sup> e dois trabalhos incluíram pacientes tanto na fase de mania quanto aqueles na fase de depressão<sup>40,41</sup>.

Uma sinopse referente aos 25 trabalhos está apresentada na Tabela 1. Todos os resultados foram apresentados em comparação aos controles saudáveis.

Dentre os trabalhos que avaliaram pacientes em fase de mania, quatro realizaram dosagens de citocinas em soro ou plasma de pacientes antes e após uso de medicação. Maes et al.<sup>30</sup> encontraram níveis aumentados do receptor solúvel de IL-6 (sIL-6R) e do receptor solúvel de IL-2 (sIL-2R) antes do tratamento e esses não apresentaram diferença em relação aos controles saudáveis após o tratamento. Kim et al.<sup>31</sup> encontraram diminuição dos níveis de IL-12 após tratamento por oito semanas e Kim et al.<sup>32</sup> mostraram níveis aumentados de IL-4 e interferon (IFN)- $\gamma$  antes e após tratamento também por oito semanas e aumento dos níveis do fator de crescimento transformante (TGF)- $\beta$  após o tratamento. Kim et al.<sup>33</sup> reportaram que pacientes em fase de mania, antes do uso de medicação, apresentaram altos níveis de IL-6 e de

TNF- $\alpha$  e baixa concentração de IL-4. Após 6 semanas de tratamento, houve diminuição dos níveis de IL-6 e permanência dos valores de TNF- $\alpha$  e IL-4. Os demais trabalhos incluíram pacientes que estavam em tratamento durante toda a realização do estudo e encontraram concentrações elevadas de IL-8<sup>40</sup>, TNF- $\alpha$ <sup>40</sup>, IL-6<sup>17,40</sup>, IL-2<sup>17</sup>, IL-4<sup>17</sup>, IL-10<sup>18</sup>, do receptor solúvel tipo 1 do Fator de Necrose Tumoral (sTNFR1)<sup>19,34,39</sup> e do antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Ra)<sup>34</sup> no soro/plasma de pacientes em fase de mania. Além disso, quatro estudos avaliaram níveis de citocinas antes e após remissão dos sintomas. Tsai et al.<sup>35</sup> demonstraram uma elevação dos níveis de sIL-2R em pacientes com mania aguda e níveis não diferentes dos controles saudáveis após remissão, sendo que Tsai et al.<sup>36</sup> verificaram que os níveis de sIL-2R permaneceram aumentados mesmo após remissão. Liu et al.<sup>37</sup> reportaram níveis de IL-1Ra aumentados tanto durante mania aguda quanto após tratamento e remissão, enquanto Tsai et al.<sup>34</sup> mostraram que os níveis de sTNFR1 permaneceram altos e os níveis de IL-1Ra diminuíram após remissão total da fase de mania. Por fim, Ortiz-Domínguez et al.<sup>41</sup> realizaram dosagens em plasma de pacientes sem tratamento por 3 semanas e encontraram níveis elevados de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-4.

Sete artigos incluíram pacientes na fase de depressão e encontraram níveis elevados das citocinas: IL-8<sup>40</sup>, TNF- $\alpha$ <sup>40,41</sup>, IL-6<sup>17,41</sup>, IFN- $\gamma$ <sup>18</sup>, sIL-2R<sup>20</sup>, sendo que dois trabalhos não encontraram diferença significativa para os níveis de IL-6<sup>19,38</sup>, TNF- $\alpha$ <sup>38</sup>, sTNFR1<sup>19</sup> e IL-1Ra<sup>19</sup>.

Em relação aos estudos que avaliaram níveis de citocinas em pacientes eutímicos, foram verificados níveis elevados de sIL-2R<sup>20</sup>, IL-4<sup>17</sup>, sTNFR1<sup>21-23,39</sup>, IL-6<sup>19</sup>, IL-10<sup>24</sup> e sIL-6R<sup>23</sup>. Além disso, Kauer-Sant’Anna et al.<sup>25</sup> encontraram aumento nos níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-10 para pacientes com menos de três anos de diagnóstico de TB, enquanto que em pacientes com mais de dez anos de diagnóstico da doença os níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6 permaneceram elevados sem diferença para os níveis de IL-10. Guloksuz et al.<sup>26</sup> avaliaram pacientes livres de medicação e pacientes em monoterapia com lítio: os primeiros não apresentaram aumento significativo dos níveis de IL-4 e TNF- $\alpha$ , sendo que aqueles em uso de lítio mostraram níveis elevados dessas citocinas. Por fim, quatro estudos não encontraram diferença nas concentrações de nenhu-

Tabela 1

Resultados de estudos que avaliaram níveis sistêmicos de citocinas em pacientes com Transtorno Bipolar do Humor

Estudo	Especificação do Transtorno Bipolar	Número de pacientes/controles	Medicação utilizada	Crítérios de exclusão	Técnica utilizada para dosagem de citocinas	Parâmetros encontrados comparados aos controles sadios
Maeset <i>et al.</i> , 1995 <sup>30</sup>	Mania	10/21	Sem uso de medicamentos seguido por monoterapia com Valproato.	Presença de doenças crônicas que afetam o sistema imune e doenças infecciosas agudas ou reações inflamatórias 2 semanas antes do estudo. Uso de medicamentos (como corticosteróides, ciclosporina A) que interferiram na função imune ou endócrina.	EIA	Antes do tratamento: sIL-6R e sIL-2R: ↑ IL-6: sem diferença significativa  Após tratamento: Não houve diferença nos níveis de sIL-6R, sIL-2R e IL-6.
Tsai <i>et al.</i> , 1999 <sup>35</sup>	Mania aguda e remissão	23/23	7 pacientes: sem medicação nas últimas 2 semanas 16 pacientes: tratados com lítio, haloperidol e clorpromazina por menos que 1 mês.	Sintomas de infecção aguda ou crônica, alergias, história de doenças autoimunes ou qualquer outra condição que afete o sistema imune nas últimas 2 semanas antes do estudo. Uso de medicamentos que altere a função imune ou endócrina.	ELISA	Mania aguda e remissão: sIL-2R ↑  sIL-6R: sem diferença significativa
Tsai <i>et al.</i> , 2001 <sup>36</sup>	Mania Remissão	31/31	13 pacientes não estavam em uso e 18 foram medicados.	Sintomas de doença crônica ou aguda, infecção, alergias, história de doenças autoimunes ou qualquer outra condição que afete o sistema imune nas últimas duas semanas antes do estudo.	ELISA	Mania: sIL-2R: ↑ sIL-6R: sem diferença significativa Remissão: sIL-2R e sIL-6R: sem diferença significativa
Kim <i>et al.</i> , 2002 <sup>31</sup>	Mania	25/85	Sem uso de medicamentos por, ao menos, 4 meses. Após esse tempo, uso de medicamentos por 8 semanas. Lítio e/ou Valproato e/ou antipsicóticos (risperidona ou olanzapina)	Comorbidades psiquiátricas relacionadas ao abuso de álcool e substâncias, história de infecção e doenças autoimunes.	ELISA	Sem uso de medicamentos por 4 meses: IL-12: sem diferença significativa. Após uso de medicamentos por 8 semanas: IL-12 ↓
Breuniser <i>et al.</i> , 2003 <sup>20/</sup>	Mania Eutímia depressão	172/66	Lítio	Sem especificação	Quimiluminescência	Mania, depressão e eutímia: sIL-2R: ↑
Kim <i>et al.</i> , 2004 <sup>32</sup>	Mania	70/96	Sem uso de medicamentos por, ao menos, 4 meses. Após esse tempo, uso de medicamentos por 8 semanas. Lítio e/ou Valproato e/ou antipsicóticos (risperidona, clozapina, olanzapina ou haloperidol).	História de qualquer doença concomitante como abuso de álcool ou substância, infecções ou doença autoimune.	ELISA	Sem uso de medicamentos por 4 meses: IL-4 ↑ IFN-γ ↑ TGF-β ↓  Após uso de medicamentos por 8 semanas: IL-4 e IFN-γ: mesmos níveis e TGF-β ↑
Liu <i>et al.</i> , 2004 <sup>37</sup>	Mania: Pré-medicação (13) Medicação (16) Remissão (29)	29/20	13 pacientes: sem medicação nas últimas 2 semanas 16 pacientes: tratados com lítio, carbamazepina, valproato, haloperidol e clorpromazina por menos que 1 mês.	Sintomas de infecção aguda ou crônica, alergias, história de doenças autoimunes ou qualquer outra condição que afete o sistema imune nas últimas 2 semanas antes do estudo. Uso de medicamentos que altere a função imune ou endócrina.	ELISA	Pré-medicação, medicação e remissão IL-1RA: ↑
O'Brien <i>et al.</i> , 2006 <sup>40</sup>	Mania (9) Depressão (12)	21/21	Lítio, valproato, carbamazepina, neuroléptico típico e neuroléptico atípico	Comorbidades clínicas, psiquiátricas ou uso de anti-inflamatórios.	ELISA	Mania: IL-8 ↑ TNF-α ↑ IL-6 ↑ IL-10 e sIL-6R: sem diferença significativa Depressão: IL-8 ↑ TNF-α ↑ IL-6, IL-10 e sIL-6R: sem diferença significativa
Hung <i>et al.</i> , 2007 <sup>38</sup>	Depressão	15/14	Sem medicação por ao menos uma semana antes do estudo.	História familiar de diabetes, não utilizavam álcool e/ou cigarro.	ELISA	IL-6 e TNF-α: sem diferença significativa.

Tabela 1  
(Continuação)

Estudo	Especificação do Transtorno Bipolar	Número de pacientes/controles	Medicação utilizada	Crítérios de exclusão	Técnica utilizada para dosagem de citocinas	Parâmetros encontrados comparados aos controles saudáveis
Kim <i>et al.</i> , 2007 <sup>33</sup>	Mania	37/74	Lítio, valproato, risperidona, quetiapina, amisulprida e Olanzapina	Comorbidades como infecção, doenças autoimunes, abuso de álcool e substância.	ELISA	Na admissão: IL-6 ↑ TNF-α ↑ IL-4 ↓ IL-2 e IFN-γ: sem diferença significativa  Após 6 semanas de tratamento: IL-6 ↓ TNF-α, IL-2, IL-4 e IFN-γ: mantiveram os mesmos níveis da admissão.
Ortiz-Domínguez <i>et al.</i> , 2007 <sup>41</sup>	Mania (10) Depressão (10)	20/33	Três semanas sem tratamento psicofarmacológico.	Doença infecciosa, alergia, dermatite ou outra doença que requiera tratamento com glicocorticóides; gravidez ou amamentação; uso de álcool excedendo 5 unidades padrão por semana, ingestão frequente de caféina excedendo 3 xícaras por dia e fumar mais que 7 cigarros por dia.	ELISA	Mania: TNF-α: ↑ IL-1β ↓ IL-2 ↓ IL-4 ↑ IL-6: não detectável  Depressão: TNF-α: ↑, IL-6 ↑ IL-2 ↓ IL-1β e IL-4: sem diferença significativa
Kauer-Sant'Anna <i>et al.</i> , 2009 <sup>25</sup>	TB tipo I em Eutímia Diagnóstico < 3 anos (30) Diagnóstico > 10 anos (30)	60/60	Estabilizadores de humor, antipsicóticos e antidepressivos.	Comorbidades significantes e uso de outros medicamentos que não aqueles prescritos para a condição psiquiátrica	ELISA	Diagnóstico < 3 anos: TNF-α ↑ IL-6 ↑ IL-10 ↑  Diagnóstico > 10 anos: TNF-α ↑ IL-6 ↑ IL-10: sem diferença significativa
Brietzke <i>et al.</i> , 2009 <sup>17</sup>	TB tipo I Eutímia (14) Mania (23) Depressão (24)	61/25	Em uso. Especificação não disponível	Comorbidades clínicas, uso de anti-inflamatórios ou imunossuppressores, uso de mais de 10 cigarros por dia.	CITOMETRIA DE FLUXO	Mania: IL-2 ↑ IL-4 ↑ IL-6 ↑ Eutímia: IL-4 ↑ Depressão: IL-6 ↑ IL-10, IFN-γ e TNF-α: sem diferença significativa.
Hope <i>et al.</i> , 2009 <sup>21</sup>	Eutímia (125)	125/244	Antipsicóticos, estabilizadores de humor.	História de injúria moderada ou grave, de cabeça, transtorno neurológico, retardo mental e doenças autoimunes.	ELISA	sTNFR1: ↑ IL-6 e IL-1Ra: sem diferença significativa
Brietzke <i>et al.</i> , 2010 <sup>29</sup>	Eutímia	30/30	Informação não disponível.	Doenças autoimunes, doença bacteriana/viral, fumar mais que 10 cigarros por dia e uso frequente de anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais ou drogas imunossupressoras.	ELISA	sTNFR1 e sTNFR2: sem diferença significativa
Guloksuz <i>et al.</i> , 2010 <sup>26</sup>	Eutímia	31/16	16 pacientes: monoterapia com lítio (ML)  15 pacientes: livres de medicação (LM)	Doença alérgica ou infecciosa, uso de qualquer imunossupressor como corticosteróides, anti-inflamatórios esteroidais e não-esteroidais nas últimas 4 semanas anteriores ao estudo; gravidez ou amamentação, uso frequente de álcool excedendo 5 unidades padrão por semana, ingestão frequente de caféina excedendo 3 xícaras por dia e fumar mais que 10 cigarros por dia.	CITOMETRIA DE FLUXO	Pacientes em monoterapia com lítio: IL-4 e TNF-α: ↑  Pacientes livres de medicação: IL-4 e TNF-α: sem diferença significativa  IFN-γ, IL-10, IL-6 e IL-2: sem diferença significativa para todos os pacientes.
Barbosa <i>et al.</i> , 2011 <sup>39</sup>	TB tipo I Mania (34) Eutímia (19)	53/38	Lítio, anticonvulsivantes, antipsicóticos e antidepressivos.	Não disponível	ELISA	Mania: sTNFR1 ↑ sTNFR2 e TNF-α: sem diferença significativa  Eutímia: sTNFR1 ↑ sTNFR2 e TNF-α: sem diferença significativa

Tabela 1  
(Continuação)

Estudo	Especificação do Transtorno Bipolar	Número de pacientes/controles	Medicação utilizada	Crítérios de exclusão	Técnica utilizada para dosagem de citocinas	Parâmetros encontrados comparados aos controles sadios
Drexhage <i>et al.</i> , 2011 <sup>29</sup>	Eutímia	38/22	Lítio, valproato, carbamazepina, lamotrigina, antidepressivos, antipsicóticos e benzodiazepínicos.	Dependência de droga ou álcool nos últimos 6 meses anteriores ao estudo e presença de doença grave.	CITOMETRIA DE FLUXO	IFN- $\gamma$ , IL-17A, IL-10, IL-6, IL-4, IL-5, IL-8, TNF $\alpha$ e IL-1 $\beta$ : sem diferença significativa
Hope <i>et al.</i> , 2011 <sup>19</sup>	Humor elevado (17) Depressão (58) Eutímia (26)	101/239	Lítio, antipsicóticos e antidepressivos.	História de injúria de cabeça severa ou moderada, transtorno neurológico e retardo mental. Uso de agentes imunomoduladores ou anti-inflamatórios não-esteroidais.	EIA	Humor elevado : sTNFR1: $\uparrow$ IL-6 e IL-1Ra: sem diferença significativa Depressão: sTNFR1, IL-6 e IL-1Ra: sem diferença significativa Eutímia: IL-6 $\uparrow$ sTNFR1 e IL-1Ra: sem diferença significativa
Kunz <i>et al.</i> , 2011 <sup>24</sup>	Eutímia	20/80	Lítio, outros estabilizadores de humor, antipsicóticos, antidepressivos e benzodiazepínicos	Comorbidades clínicas, obesidade e fumantes	ELISA	IL-10 $\uparrow$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ : sem diferença significativa.
Barbosa <i>et al.</i> , 2012 <sup>27</sup>	TB tipo I em Eutímia	25/25	Lítio, anticonvulsivantes, antipsicóticos e antidepressivos.	História prévia de neurocirurgia, presença de outros transtornos neurológicos e/ou condição neurodegenerativa, <i>delirium</i> , demência, doença autoimune ou infecciosa; uso de corticosteróides, anti-inflamatórios ou antibióticos 4 semanas anteriores ao estudo.	ELISA	TNF- $\alpha$ , sTNFR1 e sTNFR2: sem diferença significativa
Barbosa <i>et al.</i> , 2012 <sup>22</sup>	Eutímia	30/30	Estabilizadores de Humor, anticonvulsivantes e antipsicóticos	Doença autoimune ou infecciosa; uso de corticosteróides, anti-inflamatórios ou antibióticos 4 semanas anteriores ao estudo	ELISA	sTNFR1: $\uparrow$ sTNFR2 e TNF- $\alpha$ : sem diferença significativa
Tsai <i>et al.</i> , 2012 <sup>34</sup>	Mania Remissão parcial Remissão total	33/33	Lítio, valproato, antipsicótico e benzodiazepínicos.	História de doenças autoimunes, presença de qualquer condição endocrinológica, infecção, alergias ou uso de medicamentos que possam afetar os níveis de citocinas ou lipídeos sanguíneos.	ELISA	Mania: sTNFR1 $\uparrow$ IL-1Ra $\uparrow$ Remissão parcial: sTNFR1 $\uparrow$ IL-1Ra $\uparrow$ Remissão total: sTNFR1 $\uparrow$ IL-1Ra: $\downarrow$ , não apresentando diferença significativa em relação ao controle.
Cetin <i>et al.</i> , 2012 <sup>23</sup>	Eutímia	45/23	Monoterapia com um estabilizador de humor, um antipsicótico ou um antidepressivo ou em terapia combinada com quaisquer desses medicamentos.	Doença alérgica ou infecciosa, uso de imunossuppressores como anti-inflamatórios esteroidais e não-esteroidais nas últimas 4 semanas, gravidez ou amamentação, uso de álcool (mais de 5 unidades padrão/semana), ingestão de café (mais que 3 xícaras de café/dia), uso de mais que 10 cigarros/dia.	ELISA	sTNFR1 e sIL-6R: $\uparrow$
Remlinger-Molenda <i>et al.</i> , 2012 <sup>18</sup>	Remissão sustentada em terapia com lítio (45)  Remissão imediata após: Mania (35) Depressão (41)	121/78	Antipsicóticos (olanzapina, quetiapina ou haloperidol), antidepressivos (escitalopram, citalopram, paroxetina, sertralina, fluoxetina ou venlafaxina) E estabilizadores do humor (lítio, carbamazepina, ácido valpróico, ou lamotrigina)	História de doença somática ou imunológica que influencie o sistema imune como infecções agudas e alergias, durante 4 semanas antes do estudo.	CITOMETRIA DE FLUXO	Remissão sustentada em terapia com lítio: IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-6, IL-2, TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ : sem diferença significativa  Remissão imediata após: Mania: IL-10 $\uparrow$ IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-2, TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ : sem diferença significativa  Depressão: IFN- $\gamma$ $\uparrow$ IL-6, IL-2, IL-10, TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ : sem diferença significativa

ma das citocinas (ou receptores solúveis) para os quais realizaram dosagens<sup>18,27-29</sup>.

## DISCUSSÃO

Tomados em conjunto, os resultados não nos permitem caracterizar os pacientes portadores de TB quanto a uma resposta imunológica predominantemente do tipo 1 ou do tipo 2, mas a maioria dos estudos avaliados nessa revisão sugere que pacientes com TB que se encontravam na fase de mania<sup>19,20,30,33-36,39,40</sup> ou na fase de depressão<sup>17,18,20,40,41</sup> tenderam a apresentar um perfil pró-inflamatório expresso sob a forma de níveis séricos ou plasmáticos elevados de citocinas pró-inflamatórias, embora observa-se achados de elevações dos níveis de ambos os tipos de citocinas em quatro estudos<sup>17,25,32,41</sup>.

Para a fase de eutímia, os resultados mostraram-se conflitantes, mostrando um desequilíbrio entre citocinas pró<sup>19-23,39</sup> e anti-inflamatórias<sup>17,19</sup> ou até mesmo não encontrando diferença significativa dos níveis de citocinas em relação aos controles sadios<sup>18,27-29</sup>. Além disso, um estudo evidenciou um perfil pró-inflamatório em pacientes na fase de eutímia que parece ser mais acentuado em indivíduos com maior tempo de TB<sup>25</sup>.

Diante do exposto, para a interpretação dessa diversidade de resultados, atentamo-nos para a caracterização dos indivíduos incluídos no estudo. A diferença da média de idade entre os estudos alcança até 10 anos. Alia-da essa informação, esta a diferença no tempo de doença entre os pacientes, a qual pode influenciar os parâmetros imunológicos, como a produção de citocinas.

Consideramos também o uso de medicação pelos pacientes, tendo em vista que há algumas evidências para uma ação anti-inflamatória dos antipsicóticos e do lítio. Por exemplo, foi demonstrado que pacientes em tratamento crônico com lítio tiveram níveis diminuídos de IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$  e IL-10<sup>42</sup>, enquanto que pacientes com boa resposta ao tratamento com esse estabilizador do humor apresentaram níveis mais baixos de TNF- $\alpha$  do que aqueles menos responsivos ao tratamento<sup>43</sup>. Ainda, conforme trabalhos experimentais, clozapina, risperidona e olanzapina inibiram a elevação de IL-6 e clozapina induziu o aumento dos níveis de IL-10 em ratos tratados com lipopolissacarídeo (LPS)<sup>44</sup>, enquanto perospirona e quetiapina inibiram a liberação de TNF- $\alpha$  a partir de cul-

tura de células microgliais ativadas<sup>45</sup>. Porém, na maioria dos estudos encontrados nessa revisão, não se verificou tal efeito, tendo em vista que as citocinas pró-inflamatórias encontravam-se elevadas mesmo em pacientes que estavam em uso de antipsicóticos e/ou de estabilizadores de humor.

Os níveis sanguíneos de proteínas relacionadas à inflamação, incluindo as citocinas, antes e após tratamento, podem ser úteis no diagnóstico de transtornos psiquiátricos ou na verificação da resposta ao tratamento medicamentoso<sup>46</sup>. Diante disso, seria necessária a realização de mais estudos com pacientes sem tratamento e após uso de medicação para o estabelecimento dos efeitos imunomodulatórios de antipsicóticos e de estabilizadores de humor.

Além da medicação utilizada, outros fatores devem ser considerados como interferentes nos resultados obtidos. Um exemplo importante desses fatores que não foi controlado na maioria dos estudos foi o tabagismo. O cigarro pode induzir à liberação das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ <sup>47</sup>, IL-6<sup>48</sup> e IL-8<sup>49</sup>, podendo contribuir para a elevação nas concentrações dessas citocinas encontradas em alguns estudos dessa revisão.

Diante dos dados encontrados, é interessante notar que a dosagem das citocinas foi feita pelo *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) em dezoito dos vinte e cinco estudos apresentados, enquanto três utilizaram o Imunoensaio Enzimático (EIA) e quatro trabalhos optaram pela técnica de citometria de fluxo. Os imunoensaios que utilizam anticorpos conjugados a enzimas têm sido amplamente utilizados para dosagem de citocinas devido à alta especificidade, sensibilidade, conveniência, fácil execução e relativamente baixo custo<sup>50</sup>, sendo o ensaio de ELISA considerado uma técnica padrão de dosagem de citocinas. Já a citometria de fluxo, que consiste em uma técnica na qual é possível dosar mais de um tipo de citocina na mesma amostra e ao mesmo tempo, tem mostrado resultados nos pacientes com TB comparáveis à técnica de ELISA. Um estudo sugere que a citometria de fluxo é mais sensível que o ELISA quando os níveis de proteínas e inibidores no plasma estão alterados<sup>51</sup>. Porém, outro trabalho aponta uma redução da sensibilidade da citometria de fluxo para a dosagem de IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , quando há presença de alta concentração de proteínas do

so (como albumina e  $\alpha 2$ -macroglobulina) em pacientes que apresentam processos inflamatórios ou insuficiência renal<sup>52</sup>. Dessa forma, como são poucos os trabalhos que comparam tais técnicas para dosagem de citocinas, não podemos inferir se a utilização dessas diferentes técnicas na dosagem de citocinas tenha influenciado os resultados obtidos nos trabalhos aqui avaliados.

Por fim, cabe ressaltar que, embora os dados da literatura mostrem alterações nas concentrações de citocinas no TB, o número de trabalhos é limitado e a população de estudo é constituída de pequeno número de pacientes. Além disso, dentre os trabalhos identificados, são poucos os que abrangem as diferentes fases do TB (depressão, mania e eutímia) para permitirem a caracterização do perfil imune em cada uma delas.

## CONCLUSÃO

O presente estudo sugere que os parâmetros imunológicos, representados por alterações nos níveis plasmáticos e/ou séricos de citocinas, podem estar relacionados com a fisiopatologia do TB. Observamos que há um desequilíbrio na produção de citocinas pró e anti-inflamatórias, que é mais evidente nos pacientes em fase de eutímia, não sendo possível caracterizar o perfil dos pacientes quanto a uma resposta imunológica predominantemente do tipo 1 ou do tipo 2. Porém há uma tendência para um perfil inflamatório nos pacientes que se encontram na fase de depressão e, principalmente, naqueles em fase de mania. Estudos adicionais com uma população amostral maior, com a realização de análises de citocinas em pacientes sem tratamento e após uso de medicação, com o controle de comorbidades e do tabagismo, além de pesquisas envolvendo pacientes nas diferentes fases da doença (depressão, mania e eutímia) e que levem em consideração o tempo da patologia, são necessários.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer às instituições financiadoras de seus projetos: Fundação do Amparo a Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Pró-reitoria de Pesquisa (PRPq/UFMG).

## REFERÊNCIAS

1. Benazzi F. Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2007;21:727-40. <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200721090-00003>
2. Emilien G, Septien L, Brisard C, Corruble E, Bourin M. Bipolar disorder: How far are we from a rigorous definition and effective management? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 2007;31:975-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.03.005>
3. Giglio LMF. Associação entre alterações do sono e qualidade de vida em pacientes com transtorno de humor bipolar em eutímia (Dissertação). Rio Grande do Sul: UFRS, 2008, 72f.
4. Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med* 2004;351:476-86. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr035354>
5. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:127-37. <http://dx.doi.org/10.1017/S146145703003341>
6. Krishnan KRR. Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder. *Psychosom Med* 2005;67:1-8. <http://dx.doi.org/10.1097/01.psy.0000151489.36347.18>
7. Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K, Krishnan KRR. Medical Comorbidity in a Bipolar Outpatient Clinical Population. *Neuropsychopharmacol* 2005;30:401-4. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300608>
8. Oliveira, CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e Dor. *Rev Bras Anesthesiol* 2011;61:255-65.
9. Goncharova LB, Tarakanov AO. Molecular networks of brain and immunity. *Brain Res Rev* 2007;55:155-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.02.003>
10. Muller N, Schwarz M J. Immune System and Schizophrenia. *Curr Immunol Rev* 2010;6:213-20. <http://dx.doi.org/10.2174/157339510791823673>
11. Barbosa IG, Huguet RB, Neves FS, Bauer ME, Teixeira AL. Imunologia do Transtorno Bipolar. *J Bras Psiquiatr* 2009;58:52-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0047-20852009000100009>
12. Brietzke E, Kapczinski F. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1355-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.01.006>
13. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2008;8:1101-3. <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.8.7.1101>
14. Kapczinski F, Vietab E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Behav Rev* 2008; 32:675-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.10.005>
15. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Behav Rev* 2011;35:804-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.001>
16. Zorzeto R. Tempestades do corpo e da alma: Crises de depressão e de euforia provocam desequilíbrios químicos que podem danificar as células e acelerar o envelhecimento do corpo. *Pesquisa Fapesp* 2012;197:41-9.
17. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Vargas AE, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009;116:214-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2008.12.001>

18. Remlinger-Molenda A, Wojciak P, Michalak M, Karczewski J, Rybakowski JK. Selected Cytokine Profiles during Remission in Bipolar Patients. *Neuropsychobiol* 2012;66:193-8.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000339949>
19. 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 Psychiat Res* 2001;45:1608-16.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.08.003>
20. 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;53:157-65.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01452-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01452-X)
21. Hope S, Melle I, Aukrust P, Dieset I, Steen NE, Birkenaes AB, et al. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. *Bipolar Disord* 2009;11:726-34.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00757.x>
22. Barbosa IG, Rocha NP, Miranda AS, Magalhães PVS, Huguet RB, Souza LP, et al. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2012;46:389-93.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.11.010>
23. Cetin T, Guloksuz S, Cetin EA, Gazioglu SB, Deniz G, Oral TE, et al. Plasma concentrations of soluble cytokine receptors in euthymic bipolar patients with and without subsyndromal symptoms. *BMC Psychiat* 2012;12:1-15.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-244X-12-158>
24. Kunz M, Ceresér KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL, Fernandes BS, et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Rev Bras Psiquiatr* 2011;33:268-74.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462011000300010>  
<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462011005000009>
25. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreza AC, Bond DJ, LamRW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:447-58.  
<http://dx.doi.org/10.1017/S1461145708009310>
26. Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 2010;126:458-62.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.027>
27. Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, Ferreira RA, Salgado JV, Carvalho LA, et al. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *J Affect Disord* 2012;137:151-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.034>
28. Drexhage RC, Hoogenboezem TH, Versnel MA, Berghout A, Nolen WA, Drexhage HA. The activation of monocyte and T cell networks in patients with bipolar disorder. *Brain Behav Immun* 2011;25:1206-13.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2011.03.013>
29. Brietzke E, Teixeira AL. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. *Bipolar Disord* 2010;12:453-4.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00822.x>
30. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizer. *J Psychiat Res* 1995;29:141-52.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(94\)00049-W](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(94)00049-W)
31. Kim YK, Suh IB, Kim H, Han CS, Lim CS, Choi SH, Licinio J. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Mol Psychiatr* 2002; 7:1107-14.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001084>
32. Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CH, Seung-Whan Lee SW, Leonard BE, et al. T-helper types 1, 2, and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients. *Psychiat Res* 2004;129:267-72.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2004.08.005>
33. 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;104:91-5.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2007.02.018>
34. Tsai, SY, Chung KH, Wu JY, Kuo CJ, Lee HC, Huang SH. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2012;136:110-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.022>
35. Tsai SY, Chen KP, Yang YY, Chen CC, Lee JC, Singh VK, et al. Activation of indices of cell-mediated immunity in bipolar mania. *Biol Psychiat* 1999; 45:989-94.
36. Tsai SYM, 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 Dis* 2001;64:185-93.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00252-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00252-4)
37. Liu HC, Yang YY, Chou YM, Shen WW, Leu SJ. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *J Neuroimmunol* 2004;150:116-22.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.01.006>
38. Hung YJ, Hsieh CH, Chen YJ, Pei D, Kuo SW, Shen DC, et al. Insulin sensitivity, proinflammatory markers and adiponectin in young males with different subtypes of depressive disorder. *Clin Endocrinol* 2007;67:784-9.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02963.x>
39. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Sousa LP, Neves FS, Bauer ME, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 2011;261:139-43.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00406-010-0116-z>
40. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: Focus on acutely ill patients. *J Affect Disord* 2006;90:263-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2005.11.015>
41. Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disord* 2007;9:596-602.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00493.x>
42. Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B, Liappas IA, Christodoulou GN. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *J Affect Disord* 2004;82:309-13.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2004.01.007>
43. Guloksuz S, Altinbas K, Cetin EA, Kenis G, Gazioglu SB, Deniz G, et al. Evidence for an association between tumor necrosis factor-alpha levels and lithium response. *J Affect Disord* 2012;143:148-52.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.044>
44. Sugino H, Futamura T, Mitsumoto Y, Maeda K, Marunaka Y. Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 2009;33:303-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.12.006>
45. Bian Q, Kato T, Monji A, Hashioka S, Mizoguchi Y, Horikawa H, Kanba S. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon- $\gamma$ . *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2008;32:42-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.06.031>

46. Dean B. Understanding the role of inflammatory-related pathways in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: evidence from human peripheral studies and CNS studies. *Int J Neuropsychophysiol* 2010;14:997-1012.  
<http://dx.doi.org/10.1017/S1461145710001410>
47. Demirjian L, Abboud RT, Li H, Duronio V. Acute effect of cigarette smoke on TNF- $\alpha$  release by macrophages mediated through the erk1/2 pathway. *BiochimBiophysActa* 2006;1762:592-7.
48. Yang SR, Chida AS, Bauter MR, Shafiq N, Seweryniak K, Maggirwar SB, et al. Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF- $\kappa$ B and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages. *Am J Physiol* 2006;291:46-57.
49. Sarir H, Mortaz E, Janse WT, Givi ME, Nijkamp FP, Folkerts G. IL-8 production by macrophages is synergistically enhanced when cigarette smoke is combined with TNF- $\alpha$ . *Biochem Pharmacol* 2010;79:698-705.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2009.10.001>
50. Sachdeva N, Asthana D. Cytokine quantitation: technologies and applications. *Front Biosci* 2007;12:4682-95.  
<http://dx.doi.org/10.2741/2418>
51. Zhou X, Fragala MS, McElhaneya JE, Kuchela GA. Conceptual and methodological issues relevant to cytokine and inflammatory marker measurements in clinical research. *Curr Opin Clin Nutr* 2010;13:541-7.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833cf3bc>
52. Vedrine C, Caraion C, Lambert C, Genin C. Cytometric Bead Assay of Cytokines in Sepsis: A Clinical Evaluation. *Clin Cytomet* 2004;60:14-22.  
<http://dx.doi.org/10.1002/cyto.b.20012>