

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

**MARCADORES BIOLÓGICOS NOS EPISÓDIOS AGUDOS DO
TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR**

ANGELO BATISTA MIRALHA DA CUNHA

Orientador: Prof. Dr. Flávio Kapczinski

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre

2008

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

**MARCADORES BIOLÓGICOS NOS EPISÓDIOS AGUDOS DO
TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR**

ANGELO BATISTA MIRALHA DA CUNHA

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação e Ciências Médicas: Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Psiquiatria.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Kapczinski

Porto Alegre

2008

AGRADECIMENTOS

Ao Flávio Kapczinski, professor orientador, pelo exemplo de competência técnica associada ao entusiasmo pela pesquisa.

A todo o pessoal do grupo de pesquisa. Em especial ao Benício Frey e à Ana Cristina Andrezza, fundamentais para a concretização deste trabalho. E também à Keila Cereser, Júlio Walz, Juliana Tramontina, Márcia Sant'Anna e Fabiano Gomes, entre outros tantos motivos, pela prontidão em ajudar sempre.

Aos meus ex-alunos e colaboradores Giancarlo Rechia, Marina Krum, Júlia Góí, Pedro Góí, pela grande ajuda no trabalho prático.

Aos médicos residentes e à equipe da Unidade PG do HUSM.

Ao pessoal do laboratório do HUSM, em especial ao Eleú e à Miriam.

Aos colegas, amigos, professores do Departamento, pelo apoio na trajetória pessoal.

Aos pacientes e voluntários que participaram do estudo, pela compreensão e disponibilidade.

DEDICATÓRIA

Em memória de meus pais Rita e Anísio Cunha.

E à minha família Hilda, Elisa e Luísa, pela alegria que me proporcionam.

RESUMO

Objetivo: Em nossos estudos objetivamos investigar os níveis séricos de BDNF e também da PCR em pacientes bipolares durante a mania, a depressão e a eutímia, comparando com controles normais.

Método: Somente pacientes com THB tipo I, diagnóstico confirmado através da SCID I, tiveram seus sintomas maníacos e depressivos analisados através das escalas Young (YMRS) e Hamilton (HDRS). Os pacientes foram considerados eutímicos com score menor que 7 em ambas as escalas. O grupo controle foi composto por voluntários correspondentes em idade e gênero com os pacientes bipolares.

Resultados: Nível sérico do BDNF estavam diminuídos em maníacos ($p=0,019$) e depressivos ($p=0,027$), quando comparados com eutímicos e controles. O nível sérico do BDNF foi negativamente correlacionado com a gravidade dos sintomas maníacos ($r= -0,37, p=0,005$) e depressivos ($r= -0,30, p=0,033$). Já o nível sérico da PCR estava aumentado em pacientes no episódio maníaco, quando comparados com pacientes deprimidos, eutímicos e com controles normais ($p=0,001$).

Conclusão: Nos pacientes com THB tem sido demonstrado evidências de disfunção mitocondrial, aumento dos marcadores do estresse oxidativo, ativação de mecanismos inflamatórios, danos ao DNA e apoptose. Atualmente sabemos que o sistema imune, através das citocinas, e o sistema nervoso, através dos fatores neurotróficos, modulam o crescimento e a diferenciação celular. Nossos achados sugerem o envolvimento do BDNF na fisiopatologia do THB e do sistema inflamatório na fase maníaca do THB.

ABSTRACT

Objective: In our studies we investigated the serum levels of BDNF and PCR in bipolar patients during mania, depression and euthimic episodes, comparing to normal controls.

Method: Only bipolar patients type I with confirmed diagnostic through SCID I instrument had their manic and depressive symptoms analyzed through the Young (YMRS) and Hamilton (HDRS) scales. The patients were considered euthimic when they scored less than 7 in both scales. The control group was formed by volunteers with corresponding age and gender to the bipolar patients.

Results: Serum levels of BDNF were diminished in manic ($p=0,019$) and depressive ($p=0,027$) patients, when compared to euthimics and controls. Serum levels of BDNF were negatively correlated with the severity of the manic ($r=-0,37$, $p=0,005$) and depressive ($r=-0,30$, $p=0,033$) symptoms. The serum levels of PCR were increased in patients in manic episode, when compared to depressed, euthimic and normal controls ($p=0,001$).

Conclusion: Evidences of mitochondrial dysfunction, increase of oxidative stress, activation of inflammatory mechanisms, DNA damage and apoptosis have been demonstrated in patientes with Bipolar Disorder. Nowadays we know that the immune system, through the cytokines, and the nervous system, through the neurotrophic factors, modulate the cellular growth and differentiation. Our findings suggest the involvement of BDNF in the pathofisiology of bipolar disorder and of the inflammatory system in the manic phase of bipolar disorder.

LISTA DE SIMBOLOS E ABREVIATURAS

APA- Associação Psiquiátrica Americana
AMPc – Monofosfato de 3',5'-Adenosina cíclico
BDNF- Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CPF – Córtex Pré-Frontal
CREB - Proteína ligada ao fator de transcrição do AMPc
DNA – Acido Desoxiribonucléico
DSM – Manual Diagnóstico e Estatístico de Trantornos Mentais
EO - Estresse Oxidativo
GABA- Ácido Gama Amino-Butírico
GSK3 - Glicogênio Sintase Quinase 3
HAM-D - Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton
HIPO- Hipocampo
HPA – Eixo Hipotálamo-Pituitária (hipófise)-Adrenal
IL – Interleucina
IMPase - Inositol Monofosfatase
 O_2^- - Radical Superóxido
PKC – Proteína Quinase C
RL - Radicais Livres
RNA – Acido Ribonucléico
SCID - Entrevista Diagnóstica Clínica Estruturada
SNC - Sistema Nervoso Central
SOD - Superóxido Dismutase
THB - Transtorno de Humor Bipolar
TrkB- Proteína Tirosina Quinase B
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UFSM- Universidade Federal de Santa Maria
YMRS - Escala de Avaliação de Mania de Young

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
1.1 Características Clínicas do Transtorno do Humor Bipolar (THB)	9
1.2 Aspectos neurobiológicos do THB	11
1.3 Neurotrofinas	14
1.3.1 BDNF	16
1.4 Citocinas	19
1.5 O estresse oxidativo	22
2 OBJETIVOS.....	25
2.1 Objetivo Geral.....	26
2.2 Objetivos Específicos	26
3 ARTIGO I.....	27
4 ARTIGO II	41
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
6 REFERÊNCIAS	69

1 INTRODUÇÃO

1.1 Características Clínicas do Transtorno do Humor Bipolar (THB)

O THB é um transtorno mental complexo, multifatorial, potencialmente grave, com episódios recorrentes e que está associado com elevada morbidade clínica (Kilbourne AM et al., 2004). O Estudo da Área de Captação Epidemiológica (ECA-NIMH) (Weissman MM et al., 1996) conduzido nos Estados Unidos a partir de 1980, com amostra total de aproximadamente 20 mil pessoas, mostrou uma taxa de prevalência de 0,8% do THB tipo I. Vários estudos posteriores mostram uma prevalência ao longo da vida de 0,5% a 7,5%, dependendo da amostra e também da maior amplitude dos critérios diagnósticos com a introdução do conceito de espectro bipolar (Akiskal HS et al., 1996; Angst J, 2003). No Brasil foi encontrada a prevalência de 0,7% na população de Porto Alegre/RS (Almeida Filho N et al., 1997).

O THB atinge igualmente homens e mulheres e a média de idade do início dos sintomas é de 20 anos (APA, 2000). Infelizmente, a média de tempo entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o primeiro tratamento é de aproximadamente dez anos. (Leverich GS e Post RM, 2006). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, o THB é considerado uma das dez principais causas de incapacitação no mundo (Lopez AD e Murray CJL, 1998).

A característica essencial do THB tipo I é um curso clínico caracterizado pela ocorrência de um ou mais Episódios Maníacos ou Episódios Mistos. Com frequência os indivíduos também tiveram um ou mais Episódios Depressivos.

A Associação Psiquiátrica Americana (APA, 2000) define a presença de um episódio maníaco quando ocorre um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável que perdura por, pelo menos, uma semana e com três ou mais dos seguintes sintomas (quatro se o humor for apenas irritável):

- (1) auto-estima inflada ou grandiosidade
- (2) diminuição da necessidade de sono (por ex. sente-se descansado após apenas três horas de sono)
- (3) taquilalia

- (4) fuga de idéias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão correndo
- (5) distratibilidade
- (6) aumento na atividade dirigida a objetivos ou agitação psicomotora
- (7) envolvimento excessivo em atividades prazerosas que tem alto potencial para conseqüências dolorosas (por ex. compras desenfreadas, indiscrições sexuais)

Além disso, o episódio deve ser suficientemente severo para causar prejuízo significativo no âmbito familiar, social ou ocupacional, ou necessitar de hospitalização e não ser causado por abuso de substâncias ou doença médica geral.

A APA também define critérios para Episódio Depressivo Maior, como segue:

A. No mínimo cinco dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse e prazer.

- (1) humor deprimido na maior parte dos dias
- (2) acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias
- (3) perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex. mais de 5% do peso corporal em 1 mês)
- (4) insônia ou hipersonia quase todos os dias
- (5) agitação ou retardo motor quase todos os dias
- (6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias
- (7) sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada
- (8) capacidade diminuída de pensar ou se concentrar ou indecisão
- (9) pensamento de morte recorrentes, ideação suicida, tentativa de suicídio

Além disso, os sintomas necessariamente devem causar prejuízo em todas as áreas da vida da pessoa, não podem ser causados por uso de substâncias, nem ser devido a alguma condição médica ou luto.

Mesmo com todo avanço alcançado até hoje, o THB permanece uma doença recorrente, com curso bastante heterogêneo, predominantemente depressivo. Alguns pacientes

ficam estáveis e outros experimentam episódios freqüentes, estados mistos (sintomas maníacos e depressivos concomitantemente) e complicações relacionadas a abuso de substâncias e prejuízo cognitivo acentuado. O prejuízo causado pela doença parece estar mais relacionado a recorrência dos episódios do que a gravidade de um dado episódio.(Post RM et al., 2003).

O número médio de episódios maníacos em pacientes com THB sem tratamento ao longo da vida é de oito a nove (Goodwin FK e Jamison KR, 1990). Comumente os pacientes apresentam períodos de exacerbação dos sintomas (episódios agudos) intercalados por períodos subsindrômicos e períodos de remissão (eutimia). Antes do surgimento dos psicofármacos, os episódios duravam de 4 a 13 meses, os intervalos assintomáticos ficavam mais curtos e os episódios mais longos com a progressão da doença. (Angst J e Sellaro R, 2000). A persistência de sintomas subsindrômicos está associado a um maior risco de reagudização da doença (Perlis RH et al., 2006).

O diagnóstico de THB baseia-se na ocorrência de episódios de alteração do humor, onde o THB tipo I é caracterizado por um ou mais episódios maníacos ou mistos , geralmente acompanhados por episódios depressivos maiores, enquanto que no THB tipo II não ocorrem episódios maníacos, somente episódios hipomaníacos. (APA, 2000).

1.2 Aspectos neurobiológicos do THB

As bases biológicas do THB incluem aspectos relacionados à genética, às vias neuro-hormonais, neurotransmissão, vias de transdução de sinal, regulação da expressão gênica, estresse oxidativo, neuroplasticidade e alterações do sistema imunológico.

Há grande número de evidências demonstrando a importância da genética no THB. Em comparação com outras doenças, a herdabilidade do THB é maior do que a do câncer de mama e do diabetes tipo II, sendo que o risco de um familiar em primeiro grau de um indivíduo afetado desenvolver a doença é 10 vezes maior que o risco da população em geral. (Craddock N et al., 2005).

Estudos com gêmeos tem demonstrado que no THB há uma concordância de 70% entre monozigóticos e cerca de 30% em dizigóticos. (Kelsoe JR, 2003).

O polimorfismo para o gene do BDNF val66met, que produz uma substituição de uma valina por metionina na proteína proBDNF no códon 66, causando a redução da secreção de BDNF pela célula, tem sido associado ao desenvolvimento do THB (Neves-Pereira M et al., 2002), embora os achados sejam controversos (Green EK et al., 2006; Kunugi H et al., 2004). Evidências indiretas, como o volume hipocampal reduzido em pacientes expostos eventos traumáticos precoces (Bremner JD et al., 2003; Stein MB et al., 1997) e o fato do polimorfismo do BDNF - val66met – estar associado à redução do volume do hipocampo em controles saudáveis (Szeszko PR et al., 2005), indicam uma possível relação entre trauma e BDNF. É possível que a exposição ao trauma desencadeie uma resposta neurobiológica que, em parte, altere os níveis de BDNF, culminando em uma apresentação clínica mais grave do THB.

Estudos neuroanatômicos utilizando imagem por ressonância magnética têm demonstrado alterações do volume de determinadas regiões cerebrais envolvidas na regulação do humor. Esses achados incluem diminuição do volume do córtex pré-frontal (CPF) subgenual e aumento do volume da amígdala e do estriado (Hajek T et al., 2005; Strakowski SM et al., 2005). Estudos neurofuncionais com ressonância magnética funcional e tomografia por emissão de pósitrons (PET) mostram uma diminuição significativa do metabolismo do CPF durante a depressão e subsequente aumento em algumas regiões do CPF durante a fase maníaca. (Malhi GS et al., 2004a; Strakowski SM et al., 2005).

Há um número crescente de evidências de estudos de neuroimagem e pós-mortem em que o THB está associado com prejuízos na neuroplasticidade e na resiliência celular. (Zarate CA et al., 2006).

Estudos de imagem funcional indicam que THB é caracterizado por excesso de atividade de estruturas subcorticais e límbicas e atividade diminuída no CPF em resposta a estímulo emocional saliente. (Phillips ML et al., 2003).

Apesar da grande quantidade e diversidade de estudos avaliando a biologia da doença, pouco se sabe ainda sobre o grau de associação entre os achados neurobiológicos e as alterações comportamentais observadas na doença.

Os achados neuroquímicos relacionados á mania têm sido demonstrados através da avaliação de diferentes marcadores em plasma, líquido, plaquetas, soro e linfócitos. O estudo destes marcadores bioquímicos na doença visa obter informações sobre mecanismos relacionadas a alterações em funções cerebrais, como a neurotransmissão, neuroplasticidade, transdução de sinal intracelular e expressão gênica.

Com relação as alterações em sistemas de neurotransmissão no THB, estudos têm descrito modificações na regulação de sistemas de aminas biogênicas.

A dopamina é o neurotransmissor classicamente associado a episódio maníaco. Vários estudos demonstraram a indução de mania pelo uso de agentes estimulantes (agonistas dopaminérgicos). Há muito tempo se sabe do envolvimento dopaminérgico nos sintomas maníacos e depressivos. (Bunney WE Jr., 1975). Além disso, bloqueadores dopaminérgicos D2 são considerados efetivos no manejo da mania aguda. (Yatham LN et al., 2005). Também foi demonstrado que o tratamento com divalproato de sódio reduziu a captação de F-DOPA no estriado de pacientes bipolares em episódio maníaco, o que sugere uma diminuição da função dopaminérgica pré-sináptica após o uso de divalproato. (Yatham LN et al., 2002). Em outros estudos, a presença de polimorfismos em genes moduladores da formação de dopamina, como o dopamina-beta-hidroxilase, também sugere a participação do metabolismo dopaminérgico no THB. (Sundram S et al., 2003; Greenwood TA et al., 2006).

Em relação aos segundos-mensageiros no THB e na mania, estudos têm descrito alterações no funcionamento de sistemas de transdução de sinais intracelulares, tais como a proteína-quinase C (PKC), o monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) e a proteína G. Estes sistemas controlam a liberação de neurotransmissores através de diferentes mecanismos. (Manji HK e Lenox RH, 1999).

Níveis elevados de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do SNC, foram encontrados em cérebros humanos pós-morte no córtex frontal de pacientes com THB e Depressão Maior. (Hashimoto K. et al., 2007).

O Glutamato também tem papel importante na mediação das conseqüências comportamentais do estresse no hipocampo. De fato, glicocorticóides podem induzir a liberação de glutamato na região CA3 do hipocampo, causando aumento do fluxo de Ca^{++} e consequente neurotoxicidade. A excitotoxicidade pode finalmente causar atrofia hipocampal.(McEwen BS, 2006). Interessantemente, o bloqueio dos receptores NMDA parecem prevenir essa atrofia. Também por isso, o sistema glutamatérgico é alvo de pesquisas sobre antidepressivos e estabilizadores do humor.(Manji HK et al., 2003). Já há alguns anos, lamotrigina e ketamina, dois agentes anti-glutamatérgicos, mostraram propriedades antidepressivas em Depressão Maior e Depressão Bipolar. (Mathew SJ et al., 2005; Zarate CA et al., 2003). Drogas estabilizadoras do humor, como o Li e o VPT, exercem efeitos neuroprotetores contra a excitotoxicidade induzida por glutamato em culturas de neurônios (Manji HK et al., 2000; Chuang DM, 2004).

Baseado em todos esses achados podemos inferir que a atividade glutamatérgica influencia consideravelmente na fisiopatologia do THB.

Alguns estudos demonstraram que fármacos estabilizadores do humor atuam na sinalização intracelular, sendo que o lítio exerce efeitos neuroprotetores em grande parte por inibição da GSK-3 (enzima pró-apoptótica) e aumento da Bcl-2 (proteína anti-apoptótica) (Gould TD e Manji HK, 2005). Lítio e valproato atenuam a função da PKC, enquanto que psicoestimulantes com efeitos pró-maniacos estimulam a PKC. (Bebchuk JM. et al., 2000).

1.3 Neurotrofinas

Na década de 50 (1953), foi identificada a primeira neurotrofina. Tratava-se do Fator de Crescimento do Nervo (Nerve Growth Factor – NGF). Tal descoberta ampliou o horizonte da neurobiologia para a identificação e elucidação das funções celulares.

Quase trinta anos após a identificação do NGF, como o protótipo das neurotrofinas para neurônios do sistema nervoso autônomo, foi isolado em 1982, em neurônios de porcos, um homólogo do NGF, que foi chamado de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (Brain-

Derived Neurotrophic Factor – BDNF). A partir de então, quatro membros adicionais da família das neurotrofinas foram identificados: Neurotrofina-3 (Neurotrophin-3 – NT-3) em 1990, Neurotrofina-4/5 (Neurotrophin-4/5 – NT-4/5) em 1991, Neurotrofina-6 (Neurotrophin-6 – NT-6) em 1994 e Neurotrofina-7 (Neurotrophin-7 – NT-7) em 1998 (Lessmann V, Gottmann K e Malsangio M, 2003).

A descoberta dos receptores das neurotrofinas ocorreu várias décadas após a identificação do NGF, e, sem dúvida, foi um avanço gigantesco na neurobiologia, especialmente porque forneceu ferramentas para a busca das rotas controladas pelas neurotrofinas (Ras, Rap-1, Cdc-42-Rac-Rho, como também MAPK, PI-3-kinase e phospholipase-C-C- γ {PLC- γ }). Estas vias de sinalização intracelular moduladas pelas neurotrofinas estão envolvidas não apenas em mecanismos patológicos relacionados a eventos da doença, como também na modulação de plasticidade fisiológica. Como exemplo, cita-se a facilitação da memória em roedores e ativação de MAPK na região do CA1 pelo NGF (Walz R et al., 2000).

A família dos receptores tirosina-quinases – Trk – é composta por três receptores que podem ser ativados por uma ou mais neurotrofinas: NGF, BDNF, NT-3 e NT-4/5. A presença de TrkA, TrkB ou TrkC confere responsividade, respectivamente, ao NGF, BDNF ou NT-4/5 e NT-3. A presença ou ausência de cadeias curtas de aminoácidos na região de cada receptor tem demonstrado regular a especificidade da resposta ao receptor Trk.

O receptor pan-neurotrofina, $p75^{\text{NTR}}$, também regula a resposta aos receptores Trk. Na presença de $p75^{\text{NTR}}$, o NT-3 é muito menos efetivo em ativar a TrkA, e o NT-3 e o NT-4/5 são muito menos efetivos em ativar a TrkB. Em outras palavras, a presença de $p75^{\text{NTR}}$ aumenta a especificidade do TrkA e do TrkB aos seus ligantes primários, NGF e BDNF, respectivamente (Huang EJ e Reichardt LF, 2003).

Estudos sobre as relações entre as neurotrofinas, seus receptores e os seus efeitos ainda estão em andamento e muito precisa ser compreendido, justamente devido a grande complexidade destas relações, além das cascatas específicas que ativam. Ou seja, as diferentes ativações dos Trks têm diferentes conseqüências nas diferentes pilhas neuronais. (Lewis MA et al., 2006; Huang EJ e Reichardt LF, 2003). Em oncologia, por exemplo, já se sabe que quando o TrkC e/ou TrkA está significativamente expresso, o neuroblastoma é de melhor

prognóstico, correlacionando-se com a sobrevivência do paciente. Já quando o TrkB, ativado pelo BDNF, está fortemente expresso, encontramos-nos diante de um quadro altamente desfavorável para a sobrevivência do paciente (Schramm A et al., 2005).

Nos estudos sobre modelos de depressão, os antidepressivos aumentam a sinalização do TrkB, sendo esta dependente da concentração de BDNF. (Saarelainen T et al., 2003). Além disto, uma das vias que sabidamente previnem contra a apoptose é a cascata de sinalização promovida pela ligação do BDNF ao seu receptor TrkB (BDNF/TrkB) (Barde YA, 1994).

Diversos estudos têm sugerido que a indução do BDNF/TrkB é um dos mecanismos responsáveis pelos efeitos terapêuticos dos estabilizadores do humor e dos antidepressivos (Coyle JT e Duman RS, 2003; Nibuya M, Morinobu S e Duman RS, 1995). Por exemplo, tem sido demonstrado que o uso do Li modula a fosforilação (atividade) do receptor TrkB e do CREB (Einat H et al., 2003; Rantamäki T et al., 2006).

Nestas breves observações, podemos ver que as neurotrofinas promovem um jogo excepcionalmente variado de respostas que requerem, por sua vez, um mecanismo altamente regulado de transdução de sinal (Schramm A et al., 2005), aonde o antagonismo pode jogar um papel importante na biologia das neurotrofinas (Brodski C, Schürch H e Dechan G, 2000).

1.3.1 BDNF

O BDNF foi descoberto em 1982 (Barde YA et al., 1982), como a segunda de uma família de moléculas com atividade neurotrófica cuja primeira a ser identificada foi o NGF (nerve growth factor) (Levi-Montalcini R e Hamburger V, 1951).

O BDNF é considerado a principal neurotrofina do cérebro, sendo produzido principalmente pela glia e também pelo núcleo dos neurônios. O BDNF tem grande expressão no hipocampo, neocórtex, amígdala e cerebelo (Shimizu E et al., 2003). O BDNF faz a modulação de diversas funções sinápticas, induzindo estímulo á maturação, nutrição, crescimento e integridade neuronal.

As neurotrofinas, em especial o BDNF, parecem estar implicadas na base fisiopatológica de diversas doenças neurodegenerativas e psiquiátricas. Evidências clínicas e pré-clínicas indicam que o BDNF desempenha papel fundamental na plasticidade neuronal e memória. O BDNF parece mediar os principais processos dependentes de estímulo externo, isto é, aprendizado, experiências, memórias, ou seja, as suas características o tornam um potencial mediador neurobiológico dos efeitos das experiências de vida. Ainda, a exposição ao estresse diminui os níveis de BDNF em modelos animais (Murakami S et al., 2005). Por sua vez, os antidepressivos e os estabilizadores do humor são capazes de aumentar os níveis séricos de BDNF (Frey BN et al., 2006). A administração crônica de antidepressivos aumenta a expressão de BDNF no hipocampo, bem como no córtex pré-frontal. (Duman RS et al. 2000). Também tem sido demonstrado que o tratamento crônico com lítio e ácido valpróico aumenta a expressão do BDNF em cérebro de ratos. (Fukumoto T et al., 2001).

Os antidepressivos ISRS inibem a recaptção de serotonina em poucas horas, mas os efeitos antidepressivos só ocorrem, em geral, após duas semanas. Este fato sugere que os antidepressivos possam atuar através de mudanças adaptativas na transdução de sinal intracelular. (Nestler EJ et al., 2002; Gonul AS et al., 2005). A serotonina tem efeitos protetores neuronais através da ativação do AMPc e CREB, que levam a expressão do BDNF. (Zuccato C e Cattaneo E, 2007).

Em modelos animais de estresse o BDNF está reduzido (Murakami S et al., 2005). A administração de corticosterona, assim como o estresse, reduz os níveis de BDNF, enquanto a remoção das adrenais aumenta a expressão de BDNF (Duman RS e Monteggia LM, 2006). A presença do polimorfismo do gene do BDNF val66met tem sido associada ao desenvolvimento do THB (Neves-Pereira M et al., 2002), com achados controversos (Green EK et al., 2006). Pacientes deprimidos com o polimorfismo do BDNF val66met apresentam alteração da atividade do eixo HPA (Schule C et al., 2006).

Os estressores psicossociais têm demonstrado influenciar o surgimento de episódios-maniacos. A perda parental precoce está associada com maior risco de desenvolvimento do THB. (Mortensen PB et al., 2003). Há um crescente interesse na compreensão da interação dos traumas psicológicos com alterações biológicas no THB. Recentemente, foi demonstrada a associação de história de abuso sexual ou físico na infância com níveis séricos diminuídos de BDNF em pacientes bipolares adultos. (Kauer-Sant'Anna M et al., 2007).

Existe um crescente corpo de evidências sugerindo que a via de sinalização do BDNF/trkB parece estar envolvida na fisiopatologia dos transtornos do humor, bem como na ação dos antidepressivos e dos estabilizadores de humor (Hashimoto K et al., 2004).

O tratamento farmacológico do THB visa prevenir novos episódios de mania e depressão. Os estabilizadores de humor, especialmente o Li e o VPT são considerados a primeira linha de prevenção e manutenção do THB (Yatham LN et al., 2005). Estudos mostram que os efeitos neuroprotetores do Li e VPT podem ser os responsáveis pelos seus efeitos terapêuticos e um dos mecanismos implicados seria o da liberação de neurotrofinas (Rosa AR et al., 2006; Cunha AB et al., 2006; Laeng P et al., 2004).

O tratamento crônico com Li ou VPT, em doses terapêuticas, produz efeitos protetores contra excitotoxicidade e morte celular induzidas pelo Glutamato (Shao L et al., 2005). Em relação ao BDNF, existem muitas evidências quanto ao seu papel a longo prazo na plasticidade sináptica no HIPO e no néo-córtex. A aplicação de BDNF exógeno realça a eficácia pré-sináptica aumentando a liberação do glutamato em sinapses excitatórias (Lessmann V, Gottmann K e Malcangio M, 2003).

Especificamente sobre Li, sabe-se que ele proporciona uma regulação positiva na sobrevivência celular além de prevenir a apoptose e o retardo da neurogênese após danos agudos no cérebro (ex: doenças neurodegenerativas e danos químicos) (Wada A et al., 2005).

1.4 Citocinas

Citocina é o termo genérico empregado para designar um grupo extenso de moléculas envolvidas na emissão de sinais entre as células durante o desencadeamento das respostas imunes.

Todas as citocinas são pequenas proteínas ou peptídeos liberadas por várias células do organismo, normalmente em resposta a um estímulo ativador, e induzem resposta por meio de ligações a receptores específicos. Existem mais de 100 citocinas identificadas, formando uma superfamília que englobam interleucinas, quimiocinas, interferonas, fatores estimuladores de colônia, fatores de crescimento e TNFs.

As citocinas podem ser classificadas de diversas formas. De acordo com suas ações, podem ser pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa e IFN) levam à ativação dos macrófagos, células NK, células T e células B e proliferação de imunoglobulinas. As citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13, TGF-beta) reduzem a resposta inflamatória por meio da diminuição das citocinas pró-inflamatórias e da supressão de monócitos (Marques AH et al., 2007).

As citocinas classificam-se também pela fonte de produção do linfócito T helper 1(Th-1) ou T helper 2(Th-2). Os linfócitos Th-1 liberam citocinas que ampliam a resposta imunológica celular e são principalmente pró-inflamatórias, enquanto que os Th-2 liberam citocinas que ampliam a resposta humoral e são principalmente anti-inflamatórias.

Os leucócitos podem ser ativados por lesão tecidual (necrose ou isquemia), pela presença de LDL colesterol oxidada ou pela presença de agente infeccioso na parede vascular ou em qualquer sítio orgânico. Os leucócitos ativados estimulam a produção de interleucinas.

As citocinas TNF-alfa, IL-1 e IL-6 estimulam os hepatócitos a produzir RNAm para a produção da Proteína C Reativa (PCR), uma das proteínas da fase aguda.

A PCR representa um indicador extremamente sensível de inflamação, sendo sua presença um sinal significativo de processo patológico. Na clínica, mostra-se particularmente útil na avaliação do processo reumático. Por exemplo, na febre reumática não tratada está aumentada antes do aparecimento dos sintomas clínicos. Tem sido também utilizada como preditor de risco e acompanhamento de doenças cardiovasculares. (Ferranti SD e Rifai N, 2007). Como indicador inespecífico de inflamação tem sido observada em diversas patologias, mas seu papel biológico não está totalmente esclarecido.

Os pacientes com THB têm aumentado o risco de desenvolvimento de doenças clínicas, evidenciado por altas taxas de comorbidades médicas (cardiovascular, cerebrovascular e doenças metabólicas). A modulação do sistema imunológico pode ser parte da explicação desse fato. Em pacientes deprimidos tem sido encontrado redução da atividade das células NK, bem como elevação dos marcadores de inflamação sistêmica IL-6 e PCR. (Zorrilla EP et al., 2001).

Alguns estudos sugerem que transtornos do humor provavelmente envolvem alterações em caminhos tipicamente ativadas por citocinas, principalmente a cascata de sinalização da MAP-quinase, que está envolvida na mediação da citocinas IL6 e BDNF, bem como nas cascatas do CREB (Guillin O et al., 2001). Outros estudos demonstram que as citocinas podem atuar como imunotransmissores e que a liberação de citocinas, análogo ao que acontece em um evento estressor, produz mudanças neuroquímicas que favorecem o desenvolvimento de transtornos do humor. (Anisman H et al., 2002).

Vários estudos demonstram a alta prevalência de sintomas de depressão em pacientes com uma variedade de doenças clínicas. Essas alterações comportamentais foram descritas como “sickness behavior” ou “sickness syndrome” (Kent S et al., 1992), que resulta da ativação de uma rede de citocinas inflamatórias. (Raison CL e Miller AH, 2003).

A indução da “sickness syndrome” foi descrita em animais de laboratório sofrendo de infecção e inclui sintomas como anedonia, anergia, fadiga, anorexia, alterações do sono, alterações cognitivas e aumento da sensibilidade dolorosa.

O papel das citocinas na depressão iniciou a ser especulado a partir das semelhanças com a sickness syndrome.

As citocinas pró-inflamatórias podem causar esses sintomas devido a alteração do metabolismo de monoaminas, pela ativação da liberação do CRH e conseqüentemente estimulação do HPA (Owens MJ e Nemeroff CB, 1993; Dunn AJ et al., 2005) pelo efeito inibitório sobre a expressão e função dos receptores de glicocorticoide.(Pariante CM e Miller AH, 2001) através da redução da concentração sérica do aminoácido triptofano (Capuron L et al., 2002).

Outros estudos sustentam uma associação entre depressão maior e aumento das citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1beta, IL-6 e TNF-alfa. (Maes M,1995; Jun TY et al., 2003).

No THB há um crescente número de publicações. Recentemente foi encontrado aumento da IL-6 e do TNF-alfa em pacientes maníacos, quando comparados com controles não bipolares. (Kim YK et al., 2007).

Aumento nos níveis plasmáticos de determinadas interleucinas tem sido observado em pacientes maníacos não medicados, sugerindo modulação imunológica anormal nesta condição (Liu HC et al., 2004). Um estudo descreveu o aumento da IL-2 (interleucina 2) durante episódio maníaco (Tsai SY et al., 1999).Outros estudos mostraram aumento da PCR em pacientes bipolares (Wadee AA et al., 2002; Huang TL e Lin FC, 2007). Alguns estudos encontraram uma associação do aumento da PCR com a gravidade dos sintomas depressivos (Ford DE e Erlinger TP, 2004; Suarez EC, 2004) e normalização após tratamento antidepressivo (O'Brien SM et al., 2006a; Tuglu C et al., 2003). Entretanto, esses achados não são consistentes entre todos os estudos (Kuo HK et al., 2005).

1.5 O estresse oxidativo

O estresse oxidativo (EO) se estabelece quando ocorre um desequilíbrio entre os compostos oxidantes e antioxidantes do organismo, ou seja, quando os radicais livres (RL) são produzidos em quantidades excessivas ou os sistemas de defesa antioxidante são ineficientes. Nestas condições, os RL produzidos em excesso reagem com carboidratos, proteínas, DNA e lipídeos. O RL mais comum é chamado superóxido (O_2^-), sendo produzido quando a molécula de oxigênio ganha um elétron de outra substância. Este radical causa elevação dos níveis intracelulares de cálcio, através da liberação de seus depósitos mitocondriais. Por sua vez, esta alteração gera mudanças na transdução de sinal intracelular e na expressão gênica, podendo ocasionar lesão celular. Os RL podem causar disfunção ou morte neuronal. (Gilgun-Sherki Y et al., 2002).

Embora a principal função da mitocôndria seja a produção de energia das células, elas também geram espécies reativas de oxigênio (EROs). A liberação de EROs acontece de 1 a 5% do oxigênio consumido durante a respiração. (Leeuwenburgh C e Heinecke JW, 2001).

O SNC é suscetível a danos oxidativos, pois apresenta grande atividade energética mitocondrial dependente de oxigênio, associada à elevada concentração de ferro livre e lipídeos poli-insaturados, e baixos níveis de glutathione e enzimas antioxidantes. (Coskun S et al., 2005). O córtex frontal e o hipocampo tem alta concentração de ferro, que se torna potencialmente tóxico ao SNC em situações de estresse oxidativo. (Bostanci MO et al., 2006).

Para contrabalançar a ação dos RL, o organismo possui um sistema de defesa antioxidante. Os principais representantes desse sistema são as enzimas Superóxido-Desmutase (SOD), a Catalase (CAT), Glutathione peroxidase (GSH-Px), sendo a SOD a mais amplamente distribuída enzima antioxidante do cérebro. (Scarpa M et al., 1987).

O dano causado aos lipídeos pelos RL é chamado de peroxidação lipídica. O método TBARS quantifica os produtos resultantes da peroxidação lipídica capazes de reagir com o ácido tiobarbitúrico. Através do aumento do TBARS, os RL gerados pelo EO interagem com proteínas associadas à membrana celular; alterando o funcionamento de neurotransmissores,

enzimas e segundos-mensageiros descritos em ampla variedade de doenças neurológicas e psiquiátricas (Kuloglu M et al., 2002).

Existem diversas evidências mostrando o envolvimento das espécies reativas do oxigênio (ERO) em diversas patologias, especialmente nos transtornos neurológicos e psiquiátricos devido a vulnerabilidade do sistema nervoso central ao estresse oxidativo (Takuma K, Baba A e Matsuda T, 2004).

O papel do estresse oxidativo no THB tem sido sugerido por estudos que observaram uma redução da atividade da superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase e aumento de malondialdeído em sangue periférico de indivíduos com THB (Ozcan ME et al., 2004; Ranjekar PK et al., 2003; Kuloglu M et al., 2002).

A importância do EO na fisiopatologia do THB é apoiada pela descrição da disfunção mitocondrial e alteração do metabolismo energético neste transtorno. (Kato T e Kato N, 2000; Stork C e Renshaw PF, 2005). Gens que regulam a função mitocondrial estão regulados para baixo no hipocampo e CPF de pacientes bipolares (Iwamoto K et al., 2005; MacDonald ML, 2006). O dano mitocondrial está associado à indução de cascatas de sinalização que levam a apoptose. (Nicholls DG e Budd SL, 2000). O BDNF previne a morte celular induzida pelo estresse do retículo endoplasmático (Shimoke K et al., 2004). Sabemos que a disfunção na resposta do estresse do RE causada por mutações genéticas ou fatores ambientais podem resultar em várias doenças, tais como diabetes, doenças inflamatórias e neurodegenerativas e possivelmente THB. (Yoshida H, 2007).

No THB há evidências de que o Li e o VPT apresentem efeitos neuroprotetores através da redução do excesso de cálcio intracelular (Shao L et al., 2005) e que o Li atenua a indução das proteínas pró-apoptóticas Bax e caspase-3 (King TD e Jope RS, 2005). Isto sugere que a regulação de cascatas de sinalização intracelular associadas a apoptose podem ser relevantes na terapêutica do THB.

Em modelo animal, os estabilizadores do humor (lítio e valproato) reverteram os índices de peroxidação lipídica no CPF e os preveniram no hipocampo. (Frey BN et al., 2006). Também o estado de estresse oxidativo pode resultar em dano em estruturas lipídicas e protéicas, como a membrana celular e o DNA, respectivamente. Indivíduos com THB

apresentaram marcante dano de DNA no sangue periférico em relação a controles normais. (Andreazza AC et al., 2007a).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar alterações do BDNF e da PCR nas diferentes fases do Transtorno do Humor Bipolar

2.2 Objetivos Específicos

Caracterizar os níveis do BDNF no soro de pacientes com Transtorno do Humor Bipolar nos episódios agudos de mania ou depressão, na fase eutímica e em controles normais.

Caracterizar os níveis da Proteína C Reativa no soro de pacientes com Transtorno de Humor Bipolar, nas fases de mania, depressão e eutimia comparados com controles normais.

3 ARTIGO I

Publicado na Neuroscience Letters. 2006 . 398(3): 215-219

**SERUM BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IS DECREASED IN
BIPOLAR DISORDER DURING DEPRESSIVE AND MANIC EPISODES**

Ângelo B. Cunha

Departamento de Neuropsiquiatria, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, Brazil.

Benicio N. Frey

Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brazil.

Programa de Transtorno Bipolar, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brazil.

Ana C. Andreazza

Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brazil.

Programa de Transtorno Bipolar, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brazil.

Júlia D. Goi

Departamento de Neuropsiquiatria, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, Brazil

Adriane R. Rosa

Programa de Transtorno Bipolar, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brazil.

Carlos A. Gonçalves

Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brazil.

Aida Santin

Programa de Transtorno Bipolar, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brazil.

Flávio Kapczinski

Programa de Transtorno Bipolar, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author: Bipolar Disorders Program, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350. Zip code: 90035-003. Porto Alegre, RS, Brazil. Phone: + 55 51 32227309. Fax: + 55 51 21018846. E-mail: kapcz@terra.com.br (F. Kapczinski).

Bipolar disorder (BD) is a prevalent, highly disabling illness, characterized by the presence of manic and depressive symptoms [1]. Although genetic and familial studies strongly suggest that a neurobiological basis may underlie the pathophysiology of BD [13], its exact etiology is poorly understood. Gene studies have consistently demonstrated that genetic heritability increases the predisposition to BD [3]. In addition, several family based association studies have reported that polymorphisms in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene may be involved in the pathophysiology of BD [7,14,17,23]. In particular, one single nucleotide polymorphism, caused by the substitution of valine to methionine at codon 66 (val66met), has been associated with poorer neuropsychological performance [20] and better response to lithium prophylaxis [21]. Pharmacological studies have demonstrated that the mood stabilizers lithium and valproate modulate intracellular signaling pathways associated with neuronal plasticity and survival [2]. Further, it has been demonstrated that chronic administration of lithium and valproate increased BDNF expression in rat brain [6] and that the induction of the BDNF/TrkB pathway underlies some neuroprotective effects of lithium [9]. Previous studies have reported that serum BDNF is reduced in major depression (unipolar) disorder [10,22] and in drug-naïve and lithium-treated manic BD patients [16]. The present study aims to investigate serum BDNF levels in BD patients during mania, depression and euthymia, as compared to healthy controls.

The present study was approved by the local ethics committee (Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil) and all subjects provided written informed consent before entering in the study. Thirty-two euthymic, 21 depressed, and 32 manic patients were recruited from the Bipolar Disorders Program—Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, and the Inpatient Psychiatric Unit—Hospital Universitário de Santa Maria,

Santa Maria, Brazil. Diagnoses were carried out using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I (SCID-I) [5]. In this study, only BD type-I patients were enrolled. Manic and depressive symptoms were assessed using the Young Mania Rating Scale (YMRS) [25] and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) [8], respectively. Patients were considered euthymic if they scored <7 on both YMRS and HDRS scales. Manic and depressed patients fulfilled criteria for current manic or depressive episode, respectively, according to SCID-I. The control group consisted of 32 healthy volunteers matched by age, gender and education, who manifested interest in participating in the study. Psychiatric assessment was carried out using SCID-I, non-patient version. Control subjects were nonsmokers, were not on medication, and had no history of major psychiatric disorders, dementia, mental retardation, cancer or tumor in their first-degree relatives.

Five milliliters of blood were withdrawn from each subject by venipuncture into a free- anticoagulant vacuum tube. The blood was immediately centrifuged at $3000\times g$ for 5 min, and serum was kept frozen at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ until assayed. BDNF serum levels were measured with sandwich-ELISA, using a commercial kit according to the manufacturer's instructions (Chemicon, USA). Briefly, microtiter plates (96-well flat-bottom) were coated for 24 h with the samples diluted 1:2 in sample diluents and standard curve ranged from 7.8 to 500 pg of BDNF. Plates were then washed four times with wash buffer, added monoclonal anti-BDNF rabbit antibody (diluted 1:1000 with sample diluents), and incubated for 3 h at room temperature. After washing, a second incubation with anti-rabbit antibody peroxidase conjugated (diluted 1:1000) for 1 h at room temperature was carried out. After addition of streptavidin-enzyme, substrate and stop solution, the amount of BDNF was determined (absorbance set in 450 nm). The standard curve demonstrates a direct relationship between optical density (OD) and BDNF concentration. Total protein was measured by Lowry's

method using bovine serum albumin as a standard.

The outcome measures of the four groups were compared using the one-way ANOVA test for heterogeneity. The individual differences were assessed using a Tukey test if the ANOVA was significant. Pearson's correlation coefficient was performed to examine the relationship between YMRS and HDRS with serum BDNF levels. p -values $<.05$ were considered significant.

The characteristics of BD patients and controls are summarized in [Tables 1 and 2](#). BD patients and controls did not differ in terms of gender, age or years of schooling. BD patients were similar in age of first mood episode and length of illness. As expected, manic patients had significantly higher rates of manic symptoms than depressed and euthymic patients ($p = 0.001$) and depressed patients had significantly higher rates of depressive symptoms than manic and euthymic patients ($p = 0.001$). In addition, manic patients had significantly more psychotic symptoms (presence of delusions or hallucinations) than depressed or euthymic BD subjects ($p = 0.001$). Serum BDNF levels were lower in BD patients during both manic ($p = 0.019$) and depressive ($p = 0.027$) episodes, as compared with euthymic patients and healthy controls ([Fig. 1](#), [Table 1](#)). This finding suggests that the effects of pharmacological treatment on BDNF levels may be associated with mood stabilization. In addition, serum BDNF levels were negatively correlated with YMRS ($r = -0.37$, CI95% [-138.21; -25.55], $p = 0.005$) and HDRS ($r = -0.30$, CI95% [-81.27; -3.60], $p = 0.033$) scores. The presence of psychotic symptoms did not correlate with serum BDNF levels ($p > 0.05$; one-way ANOVA).

To the best of our knowledge, this is the first study that assessed serum BDNF levels in BD patients during manic, depressive and euthymic phases. We were able to demonstrate

that serum BDNF is decreased in BD patients during manic and depressive episodes. However, euthymic BD patients had similar serum BDNF to healthy controls. These findings suggest that changes of BDNF levels may be state-related rather than trait-related. Our results are in accordance with previous studies suggesting that changes in BDNF signaling may be associated with the pathophysiology of BD and pharmacological response [13,21]. Furthermore, we found that serum BDNF had a significant negative correlation with the severity of manic and depressive symptoms. It cannot be ruled out that the use of medication may alter the levels of BDNF. However, it is unlikely that medication would account for the correlation between the levels of BDNF and the severity of manic and depressive symptoms. Our results are in accordance with a recent report that BDNF levels were reduced during the manic episode of patients with BD, and the level of serum BDNF was negatively correlated with the severity of the manic symptoms [16]. Using a peripheral cell model, Karege et al. [12] recently reported that downregulation of PKA signaling decreased BDNF expression in lymphoblasts of BD patients. In addition, three independent studies reported that serum BDNF levels were reduced in unipolar depressive patients and were negatively correlated with the severity of depressive symptoms [10,22]. Studies designed to compare serum BDNF levels between bipolar and unipolar patients during depressive episodes are needed to further clarify this matter.

It is well known that BDNF exerts an important role in the modulation of cognitive processes such as learning and memory. It has been reported that BDNF modulates basal synaptic transmission and long-term potentiation in rat hippocampus [19]. Egan et al. [4] elegantly demonstrated that BDNF val66met polymorphism is associated with impaired episodic memory, abnormal overactivation of caudal hippocampus and decreased hippocampal *N*-acetyl-aspartate (a marker of neuronal integrity) in human brain. Moreover, it

has been recently found that BDNF val66met polymorphism is associated with decreased hippocampal volume in humans [24]. Indeed, several studies have consistently demonstrated that cognitive impairment is a frequent finding in BD patients [18].

There are some limitations in the present study. Firstly, we measured BDNF levels in serum. Although the specific cellular sources of plasma BDNF are still unknown, it has been reported that platelets, vascular endothelial cells and neurons may contribute to the circulating BDNF content [15]. In addition, it has been demonstrated that BDNF can cross the brain–blood barrier, and there is a high positive correlation ($r = 0.81$) between serum and cortical BDNF levels [11]. Therefore, it has been suggested that the changes of plasma BDNF levels may partly reflect the changes of brain BDNF secretion [15]. Secondly, we have studied medicated BD subjects. Since it is well established that psychotropic medications may change BDNF level, we cannot rule out the effects of medications on the present findings. Studies comparing BDNF levels in medicated vs. unmedicated BD patients, and also before and after pharmacological treatment are warranted to control for this potential confounder.

In conclusion, we found that serum BDNF levels were decreased in BD patients during manic and depressive episodes, as compared with euthymic BD patients and healthy controls. We were also able to demonstrate that serum BDNF levels were negatively correlated with the severity of manic and depressive symptoms. Our findings further support the hypothesis of BDNF involvement in the pathophysiology of BD.

Acknowledgements

This study was sponsored by CNPq-Brazil, CAPES Foundation-Brazil and FIPE-HCPA.

REFERENCES

1. R.H. Belmaker, Bipolar Disorder, *N. Engl. J. Med.* 351 (2004) 476–486.
2. J.T. Coyle, R.S. Duman, Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments, *Neuron*. 38 (2003) 157–160.
3. N. Craddock, M.C. O'Donovan, M.J. Owen, The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis, *J. Med. Genet.* 42 (2005)193–204.
4. M.F. Egan, M. Kojima, J.H. Callicott, T.E. Goldberg, B.S. Kolachana, A. Bertolino, E. Zaitsev, B. Gold, D. Goldman, M. Dean, B. Lu, D.R. Weinberger, The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function, *Cell* 112 (2003) 257–269.
5. M.B. First, R.L. Spitzer, M. Gibbon, J.B. Williams, Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I), Biomedics Research Department, New York, 1998.
6. T. Fukumoto, S. Morinobu, Y. Okamoto, A. Kagaya, S. Yamawaki, Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain, *Psychopharmacology (Berl)* 158 (2001) 100–106.
7. B. Geller, J.A. Badner, R. Tillman, S.L. Christian, K. Bolhofner, E.H. Cook Jr., Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype, *Am. J. Psychiatry* 161

(2004) 1698–1700.

8. M. Hamilton, A rating scale for depression, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23 (1960) 56–62.

9. R. Hashimoto, N. Takei, K. Shimazu, L. Christ, B. Lu, D.M. Chuang, Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity, *Neuropharmacology* 43 (2002) 1173–1179.

10. F. Karege, G. Perret, G. Bondolfi, M. Schwald, G. Bertschy, J.M. Aubry, Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients, *Psychiatry Res.* 109 (2002) 143–148.

11. F. Karege, M. Schwald, M. Cisse, Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets, *Neurosci. Lett.* 328 (2002) 261–264.

12. F. Karege, M. Schwald, P. Papadimitriou, C. Lachausse, M. Cisse, The cAMP-dependent protein kinase A and brain-derived neurotrophic factor expression in lymphoblast cells of bipolar affective disorder, *J. Affect. Disord.* 79 (2004) 187–192.

13. R.H. Lenox, T.D. Gould, H.K. Manji, Endophenotypes in bipolar disorder, *Am. J. Med. Genet.* 114 (2002) 391–406.

14. F.W. Lohoff, T. Sander, T.N. Ferraro, J.P. Dahl, J. Gallinat, W.H. Berrettini,

Confirmation of association between the val66met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar I disorder, *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 139 (2005) 51–53.

15. M. Lommatzsch, D. Zingler, K. Schuhbaeck, K. Schloetcke, C. Zingler, P. Schuff-Werner, J.C. Virchow, The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma, *Neurobiol. Aging* 26 (2005) 115–123.

16. R. Machado-Vieira, F. Kapczinski, D.O. Souza, L.W.C. Portela, V. Gentil, Neurochemical evaluation of neurotrophic factors and markers of neuronal damage during manic episodes in drug naïve and lithium treated subjects: the possible role of severity of symptoms, *Bipolar Disord.* 7 (Suppl. 2) (2005) 27–117, P139.

17. M. Neves-Pereira, E. Mundo, P. Muglia, N. King, F. Macciardi, J.L. Kennedy, The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family based association study, *Am. J. Hum. Genet.* 71 (2002) 651–655.

18. I.J. Osuji, C.M. Cullum, Cognition on bipolar disorder, *Psychiatr. Clin. North Am.* 28 (2005) 427–441.

19. S.L. Patterson, T. Abel, T.A. Deuel, K.C. Martin, J.C. Rose, E.R. Kandel, Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice, *Neuron* 16 (1996) 1137–1145.

20. J.K. Rybakowski, A. Borkowska, P.M. Czerski, M. Skibinska, J. Hauser, Polymorphism

of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients, *Bipolar Disord.* 5 (2003) 468–472.

21. J.K. Rybakowski, A. Suwalska, M. Skibinska, A. Szczepankiewicz, A. Leszczynska-Rodziewicz, A. Permoda, P.M. Czerski, J. Hauser, Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene, *Pharmacopsychiatry* 38 (2005) 166–170.

22. E. Shimizu, K. Hashimoto, N. Okamura, K. Koike, N. Komatsu, C. Kumakiri, M. Nakazato, H. Watanabe, N. Shinoda, S. Okada, M. Iyo, Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants, *Biol. Psychiatry* 54 (2003) 70–75.

23. P. Sklar, S.B. Gabriel, M.G. Mc Innis, P. Bennett, Y.M. Lim, G. Tsan, S. Schaffner, G. Kirov, I. Jones, M. Owen, N. Craddock, J.R. DePaulo, E.S. Lander, Family based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder. BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor, *Mol. Psychiatry* 7 (2002) 579–593.

24. P.R. Szeszko, R. Lipsky, C. Mentschel, D. Robinson, H. Gunduz-Bruce, S. Sevy, M. Ashtari, B. Napolitano, R.M. Bilder, J.M. Kane, D. Goldman, A.K. Malhotra, Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation, *Mol. Psychiatry* 10 (2005) 631–636.

25. R.C. Young, J.T. Biggs, V.E. Ziegler, D.A. Meyer, A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity, *Br. J. Psychiatry* 133 (1978) 429–435.

Table 1. Characteristics of bipolar disorder patients and healthy controls

	Bipolar Patients				p value
	Control group	Euthymic	Manic	Depressed	
Gender (female)	65.6%	62.5%	43.8%	71.4%	0.162*
Mean age (S.D.), years	40.69(12.12)	40.28(11.99)	40.13(12.6)	40.71(9.25)	0.997**
Mean years of schooling (S.D.)	8.69(3.64)	9.94(4.80)	7.69(3.65)	7.53(4.77)	0.117**
Mean number of medications (S.D.)	-	2.41 (0,95)	3.41 (1.39)	2.86 (1.23)	0.016**
Mean age of first mood episode (S.D.)	-	23.13(11.38)	27.19(10.87)	21.24(13.89)	0.320**
Mean years of illness (S.D.)	-	17.34(11.88)	12.78(9.62)	19.50(14.17)	0.209**
Mean HDRS score (S.D.)	-	4.28(4.16)	5.16(3.39)	22.81(4.36)	0.001**
Mean YMRS score (S.D.)	-	3.16(5.44)	34.47(7.06)	5.10(3.19)	0.001**
Presence of psychotic symptoms	-	12.5%	68.8%	28.6%	0.001*
Mean serum BDNF (S.D.)	0.20 (0.07)	0.19 (0.08)	0.14 (0.04)	0.15 (0.13)	0.019 ^a

HDRS, hamilton depression rating scale; YMRS, young mania rating scale; BDNF, brain-derived neurotrophic factor.

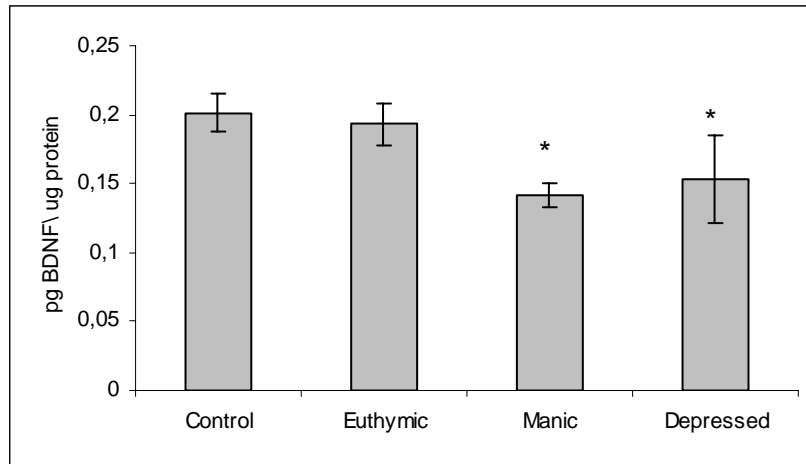
* Chi-square test.

** One-way ANOVA test.

a Manic vs. euthymic/control.

b Depressed vs. euthymic/control.

Figure 1. Serum BDNF levels in BD patients and healthy controls



Legend: one-way ANOVA; Tukey posttest; $p = 0.019$; $p = 0.027$.

Table 2. Current medications of bipolar disorder patients

			Table 2 (Continued)				
Mood	Patient	Medication	Mood	Patient	Medication		
Euthymia	1	Lithium	Depressed	55	Lithium and diazepam		
	2	Valproate, chlorpromazine and fluoxetine		56	Valproate, haloperidol and diazepam		
	3	Lithium, carbamazepine and risperidone		57	Lithium		
	4	Lithium, clozapine, risperidone and sertraline		58	Lithium, haloperidol, diazepam and biperiden		
	5	Lithium, levomepromazine and biperiden		59	Valproate, haloperidol, diazepam and biperiden		
	6	Lithium, carbamazepine and sulphiride		60	Lithium and diazepam		
	7	Lithium and risperidone		61	Lithium, valproate, chlorpromazine, diazepam and biperiden		
	8	Lithium, chlorpromazine and fluoxetine		62	Lithium, carbamazepine, haloperidol and biperiden		
	9	Carbamazepine		63	Lithium, haloperidol, diazepam and biperiden		
	10	Lithium, risperidone and paroxetine		64	Lithium and diazepam		
	11	Lithium		65	Lithium		
	12	Lithium and valproate		66	Lithium, carbamazepine and haloperidol		
	13	Valproate		67	Valproate and chlomipramine		
	14	Lithium, valproate and pimozone		68	Lithium, carbamazepine and haloperidol		
	15	Lithium and carbamazepine		69	Lithium, clonazepam and imipramine		
	16	Lithium and valproate		70	Valproate and haloperidol		
	17	Lithium and clonazepam		71	Lithium, carbamazepine, clozapine, and clonazepam		
	18	Valproate and carbamazepine		72	Lithium, carbamazepine, lamotrigine and clonazepam		
	19	Lithium, valproate, risperidone and amitriptyline		73	Valproate and carbamazepine		
	20	Lithium		74	Lithium, valproate, levomepromazine and diazepam		
	21	Lithium and chlorpromazine		75	Carbamazepine and chlorpromazine		
	22	Lithium, sulphiride and sertraline		76	Lithium and imipramine		
	23	Valproate		77	Valproate, carbamazepine, chlorpromazine and clonazepam		
	24	Lithium, valproate and sulphiride		78	Lithium, carbamazepine, tioridazine and clonazepam		
	25	Lithium and valproate		79	Valproate and thioridazine		
	26	Lithium, valproate and chlorpromazine		80	Lithium and clonazepam		
	27	Lithium, valproate, haloperidol and bupropion		81	Lithium, carbamazepine, risperidone, clonazepam, and biperiden		
	28	Lithium and clonazepam		82	Valproate, risperidone and clonazepam		
	29	Valproate and olanzapine		83	Valproate and risperidone		
	30	Lithium, haloperidol and biperiden		84	Lithium and chlorpromazine		
	31	Lithium, risperidone and clonazepam		85	Valproate and chlorpromazine		
	Mania	32		Valproate and bupropion			
		33		Lithium and chlorpromazine			
		34		Lithium, chlorpromazine, haloperidol and biperiden			
		35		Lithium, chlorpromazine, haloperidol and biperiden			
		36		Lithium, chlorpromazine, diazepam, haloperidol and biperiden			
		37		Lithium, haloperidol, diazepam and biperiden			
		38		Lithium, haloperidol, diazepam and biperiden			
		39		Valproate, haloperidol, diazepam and biperiden			
40		Lithium					
41		Lithium, haloperidol, diazepam and biperiden					
42		Haloperidol and biperiden					
43		Lithium, chlorpromazine, haloperidol, diazepam and biperiden					
44		Lithium, haloperidol, levomepromazine, diazepam, and biperiden					
45		Lithium, valproate, haloperidol, diazepam and biperiden					
46	Lithium, haloperidol, diazepam and biperiden						
47	Lithium, haloperidol, levomepromazine, diazepam, and biperiden						
48	Lithium, chlorpromazine and biperiden						
49	Lithium, carbamazepine, haloperidol and biperiden						
50	Lithium and diazepam						
51	Lithium and diazepam						
52	Carbamazepine, haloperidol, chlorpromazine diazepam and biperiden						
53	Lithium						
54	Lithium and diazepam						

4 ARTIGO II

Publicado na: European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.

2008. [Epub ahead of print]

**INVESTIGATION OF SERUM HIGH-SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN
LEVELS ACROSS ALL MOOD STATES IN BIPOLAR DISORDER**

Ângelo B. Cunha

Departamento de Neuropsiquiatria, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, Brazil.

Ana C. Andreazza

Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brazil.

Programa de Transtorno Bipolar, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brazil.

Fabiano A. Gomes

Programa de Transtorno Bipolar, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brazil.

Benicio N. Frey

McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Quebec H2A 2B4, Canada.

Leonardo E. da Silveira

Programa de Transtorno Bipolar, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brazil.

Carlos A. Gonçalves

Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brazil.

Flávio Kapczinski

Programa de Transtorno Bipolar, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author: Bipolar Disorders Program, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350. Zip code: 90035-003. Porto Alegre, RS, Brazil. Phone: + 55 51 32227309. Fax: + 55 51 21018846. E-mail: kapcz@terra.com.br (F. Kapczinski).

ABSTRACT

There has been an increasing interest in the role of the immune and inflammatory systems in mood disorders. Mood episodes are associated with changes in acute phase proteins such as high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP). The present study investigated serum hsCRP in manic, depressed, and euthymic BD patients as compared to matched healthy controls. Serum hsCRP was assessed using an ultrasensitive assay of particle-enhanced immunoturbidimetric latex agglutination. Serum hsCRP levels were increased in manic BD patients, as compared to euthymic, depressed patients and healthy controls ($p < 0.001$). These findings add to the notion that changes in the inflammatory system take place during acute episodes of mania.

Key words: bipolar disorder; high-sensitivity C-reactive protein; inflammation; mania; pathophysiology.

INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is a chronic, severe, and highly disabling illness which is estimated to affect 1% of the population worldwide [4]. BD is associated with increased morbidity and mortality due to general medical conditions, such as cardiovascular disease, obesity and diabetes mellitus, which are not simply a result of psychiatric symptoms or personal dysfunction [22]. Recent studies have found that most bipolar patients have high rates of functional and cognitive impairment, contributing to the substantial psychosocial morbidity associated with the disorder [45]. Although there has been a considerable increase in the understanding of the pathophysiological processes of BD, the underlying biology and common mechanisms of comorbid physical and psychiatric disorders remain largely unclear.

More recently, there has been an increasing interest in the role of the immune and inflammatory systems in mood disorders. It has been demonstrated that mood episodes are associated with changes in cytokines profiles [20,28] and acute phase proteins such as immunoglobulins, complement proteins, factor B [41], and high-sensitivity C-reactive protein (CRP) [16]. CRP is the first classic acute phase reactant to be released and its plasma values can increase 10 000-fold in response to infection and injury. It is a direct and quantitative measure of the overall acute phase response, and for this reason, its use as a marker of disease has received considerable attention [7]. CRP is produced in the liver in response to IL-6, as well as to IL-1 and tumor necrosis factor. Its protein levels begin to rise within 4 to 6 hours after tissue injury or insult and continue to increase exponentially, doubling every 8 to 9 hours and peaking at several hundred fold (depending on the stimulus) within 24 to 48 hours. Serum CRP levels remain elevated throughout the acute phase response and only return to normal

once normal tissue structure and function is restored. Therefore, it is considered a marker of systemic inflammation and several prospective studies have demonstrated a direct association between CRP levels and the risk for developing cardiovascular disease [39]. Some studies found an association of increased CRP levels with the severity of depressive symptoms [12,38] and normalization after antidepressant treatment [27,40]. However, these findings are not consistent across studies [21].

A few studies have reported CRP abnormalities in individuals with BD. Legros et al. [23] investigated several immunological factors such as immunoglobulins, autoantibodies and CRP in patients with psychiatric disorders including patients with bipolar depression. Although major depressive (unipolar) patients were more likely to present elevated CRP levels, there was no difference in the CRP levels between unipolar and bipolar subjects during depression. Similarly, Hornig et al. [16] compared patients with unipolar and bipolar disorder and found no difference in CRP levels between the groups.

More recent studies measured the prevalence of high-sensitivity CRP (hsCRP), a more sensitive assay, in BD patients. Wade et al. [41] studied humoral immunity including hsCRP levels in manic patients and found higher hsCRP levels in the bipolar groups compared to controls, albeit the result did not reach statistical significance. Huang et al. [17] studied bipolar patients during manic episodes and patients with unipolar depression. When compared to healthy subjects, only the bipolar group had higher levels of hsCRP. Finally, Dickerson et al. [8], studying stable outpatients with BD, found a significant correlation between manic symptoms and CRP levels.

Although there is evidence for an association of mania and elevated CRP levels, none

of the studies evaluated BD patients in different phases of the illness. Thus, the present study was designed to evaluate the involvement of inflammation in BD, as measured by serum levels of hsCRP in BD across all mood states – mania, depression and remission.

METHODS

The present study was approved by the local ethics committee (Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil) and all subjects provided written informed consent before entering in the study. Thirty euthymic, 20 depressed, and 30 manic patients were recruited from the Bipolar Disorders Program - Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, and the Inpatient Psychiatric Unit - Hospital Universitário de Santa Maria, Santa Maria, Brazil. Diagnoses were carried out using the Structured Clinical Interview for DSM-IV – Axis I (SCID-I) [11]. In this study, only BD type-I patients were enrolled. Manic and depressive symptoms were assessed using the Young Mania Rating Scale (YMRS) [44] and the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) [14], respectively. Patients were considered euthymic if they scored <7 on both YMRS and HDRS scales. Manic and depressed patients fulfilled criteria for current manic or depressive episode, respectively, according to SCID-I. All subjects that fulfilled DSM-IV criteria for a current mixed episode were excluded from the present study. The control group consisted of 32 healthy volunteers matched by age, gender and education, who manifested interest in participating in the study. Psychiatric assessment was carried out using SCID-I, non-patient version. Control subjects did not have history of major psychiatric disorders, dementia or mental retardation. Five ml of blood were withdrawn from each subject by venipuncture into a free-anticoagulant vacuum tube. Measurement of CRP was performed on fasting serum with an ultrasensitive assay using particle-enhanced immunoturbidimetric latex agglutination methodology [10], using the automated analyzer Hitachi 912. The limit of detection of serum hsCRP levels in the present assay was less than 0.15 mg/L. All data are presented as mean \pm S.D. Differences between experimental groups were determined by one-way ANOVA followed by Tukey post hoc test

if applicable. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between hsCRP and YMRS and HDRS scores. *P* values less than 0.05 were considered to indicate statistical significance.

RESULTS

The demographic characteristics of BD patients and controls are summarized in table 1. BD patients and controls did not differ in terms of gender, age or years of schooling. BD patients were similar in age of first mood episode and length of illness. One-way ANOVA revealed that serum hsCRP levels were significantly different between groups ($F_{(112,3)}= 64.33$; $p<0.001$). Serum hsCRP levels were increased in manic BD patients (11.81 ± 12.29 mg/L; $p<0.001$; Tukey post hoc), as compared with euthymic (2.14 ± 2.58 mg/L), depressed patients (2.30 ± 2.23 mg/L) and healthy controls (1.60 ± 2.24 mg/L) (Figure 1). There were no significant differences in hsCRP levels between depressed and euthymic patients and healthy controls (all $p > 0.05$). Finally, we found no correlation between hsCRP levels and YMRS or HDRS scores (all $p > 0.05$).

DISCUSSION

The present study demonstrated that serum levels of hsCRP were increased in bipolar patients during manic episode, as compared to euthymic, depressed patients and healthy controls. It is well established the association between BD and increased risk of cardiovascular and metabolic diseases [22,25,26], but the pathophysiological mechanisms underlying this association are still under debate. It is possible that both immune and inflammatory systems play a role in these processes and that cytokines may be the one of the main mediators.

Consistent with the present study, recent studies have reported an association between inflammation, CRP and neuropsychiatric disorders, such as Alzheimer's disease and bipolar disorder [20,35,43]. Since no clear association between depressive episodes and CRP elevation has been demonstrated to date a more intense activation of this inflammatory system may occur during manic episodes in particular. The reasons why CRP is selectively altered in manic but not in depressed or euthymic patients are unknown. While the present study is the first that investigated CRP levels across all mood states in individuals with BD, a recent study that compared other inflammatory markers between manic vs. depressed BD found higher IL-4 and lower IL-1 β and IL-6 levels in the manic subgroup, suggesting that manic and depressive episodes are associated with distinct patterns of cytokine production [29]. Nevertheless, our result is in accordance with Dickerson et al [8] who found that CRP levels were higher in BD patients with YMRS > 6 than in patients with YMRS < 6, and that CRP levels were positively correlated with YMRS but not HDRS scores, further suggesting that CRP may be specifically associated with the severity of manic symptoms in BD.

Inflammatory diseases may be initiated or amplified by oxidative stress [36]. We and others have demonstrated that BD patients have increased oxidative stress markers, such as: lipid peroxidation [1,30,31]; DNA damage [13]; and changes in antioxidants enzymes [1,13,31,34]. In this context, CRP is associated with oxidative stress markers, mainly with lipid peroxidation [9]. Notably, Ratnam and Mookerja [32] and Arcoletto et al [2] reported that CRP can stimulate nitric oxide synthase (NOS) expression and NO production in rat and murine macrophages. More recently, Ikeda et al [18] showed that CRP had no effect on NO synthesis, but it significantly increased NO synthesis in IL-1 β -stimulated myocytes. Interestingly, IL-1 enhances the expression of other cytokines, such as IL-6, IL-10, TNF- α and S100B [19], and the latter was also shown to be increased during acute mania [1, 24]. A recent review proposed a comparative role between the peripheral biochemical markers CRP and S100B for systemic inflammation and brain injury, respectively [36], suggesting that both cytokines may induce oxidative stress or may be affected by oxidative damage.

It has been demonstrated that inflammation can release a number of neurotrophic factors upon activation, including brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin-3 (NT-3) [15]. Some studies have suggested that serum levels of neurotrophic factors are altered during mood episodes in BD, including: lower BDNF [6], and higher NT-3 [42] and glial cell-derived neurotrophic factor [33]. It is unclear whether CRP is able to directly induce neurotrophin secretion, or indirectly via IL-1 and IL-6 activation [5]. It is plausible to consider that the interplay between inflammation and neurotrophic factors may contribute to some pathophysiological abnormalities seen in BD, such as cognitive decline and executive dysfunction. Very little is known about the effects of psychotropic agents on CRP levels, thus we cannot exclude that medication status may have influenced the present results. It has been

demonstrated that treatment with antidepressants may reduce [27,40] and olanzapine may increase [3] CRP levels. One study that investigated lithium augmentation to antidepressants in patients with refractory depression found that lithium augmentation may reduce CRP levels [37], while another study that assessed CRP levels in a mixed sample of bipolar I, bipolar II and unipolar patients showed that those that were on lithium monotherapy were less likely to demonstrate increased levels of CRP [16]. However, the use of multiple medications and the retrospective design of these latter studies leave the question of potential effects of lithium on CRP levels unresolved. Prospective studies are clearly needed to determine the true impact of mood stabilizers on CRP levels in individuals with BD. Here it is worth mentioning that only one subject of the present study was taking anti-inflammatory agents, while 33% of the depressed, 18% of the euthymic and none of the manic patients were on antidepressants at the time that blood was collected. The vast majority of the subjects were receiving multiple combinations of mood stabilizers (lithium, valproate and/or carbamazepine) and typical and atypical antipsychotics. Thus, we believe that medication status may have had little effect (if any) on the present results.

In conclusion, we found that serum hsCRP levels are increased in BD patients during manic episodes, as compared with euthymic, depressed patients and healthy controls. This finding further supports the hypothesis of inflammatory involvement in the manic phase of BD. Longitudinal studies are necessary to better determine the clinical consequences of activation of inflammatory systems in BD.

REFERENCES

1. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Nardin P, Cunha AB, Cereser KM, Santin A, Gottfried C, Salvador M, Kapczinski F, Gonçalves CA (2007) Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 41:523-529
2. Arcoleo F, Milano S, D'Agostino P, Misiano G, Cappelletti S, Gromo G, Marcucci F, Leoni F, Cillari E (1997) Effect of partially modified retro-inverso analogues derived from C-reactive protein on the induction of nitric oxide synthesis in peritoneal macrophages. *Br J Pharmacol* 120:1383-1389
3. Baptista T, Davila A, El Fakih Y, Uzcatogui E, Rangel NN, Olivares Y, Galeazzi T, Vargas D, Pena R, Marquina D, Villarroel V, Teneud L, Beaulieu S (2007) Similar frequency of abnormal correlation between serum leptin levels and BMI before and after olanzapine treatment in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 22:205-211
4. Belmaker RH (2004) Bipolar Disorder. *N Engl J Med* 351:476-486
5. Carlson NG, Wieggl WA, Chen J, Bacchi A, Rogers SW, Gahring LC (1999) Inflammatory cytokines IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha impart neuroprotection to an excitotoxin through distinct pathways. *J Immunol* 163:3963-3968

6. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Goncalves CA, Santin A, Kapczinski F (2006) Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 398:215-219
7. Ferranti SD de, Rifai N (2007) C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovasc Pathol* 16:14-21
8. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R (2007) Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:952-955
9. Dohi Y, Takase H, Sato K, Ueda R (2007) Association among C-reactive protein, oxidative stress, and traditional risk factors in healthy Japanese subjects. *Int J Cardiol* 115:63-66
10. Eda S, Kaufmann J, Roos W, Pohl S (1998) Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range. *J Clin Lab Anal* 12:137-144
11. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB (1998) Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). Biomedics Research Department, New York
12. Ford DE, Erlinger TP (2004) Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 164:1010-1014

13. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, Goncalves CA, Kapczinski F (2007) Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:283-285
14. Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62
15. Hohlfeld R (2007) Does inflammation stimulate remyelination? *J Neurol* 254 (Suppl 1):I47-I54
16. Hornig M, Goodman DB, Kamoun M, Amsterdam JD (1998) Positive and negative acute phase proteins in affective subtypes. *J Affect Disord* 49:9-18
17. Huang TL, Lin FC (2007) High-sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder and bipolar mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:370-372
18. Ikeda U, Maeda Y, Yamamoto K, Shimada K (2002) C-Reactive protein augments inducible nitric oxide synthase expression in cytokine-stimulated cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 56:86-92
19. Kim SH, Smith CJ, Van Eldik LJ (2004) Importance of MAPK pathways for microglial pro-inflammatory cytokine IL-1 beta production. *Neurobiol Aging* 25:431-439
20. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH (2007) Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J. Affect Disord* *in press*

21. Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F (2005) Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 4:371-380
22. Kupfer DJ (2005) The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA* 293:2528-2530
23. Legros S, Mendlewicz J, Wybran J. Immunoglobulins, autoantibodies and other serum protein fractions in psychiatric disorders. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1985;235:9-11.
24. Machado-Vieira R, Lara DR, Portela LV, Goncalves CA, Soares JC, Kapczinski F, Souza DO (2002) Elevated serum S100B protein in drug-free bipolar patients during first manic episode: a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 12:269-272
25. Miyagawa K, Ohashi M, Yamashita S, Kojima M, Sato K, Ueda R, Dohi Y (2007) Increased oxidative stress impairs endothelial modulation of contractions in arteries from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 25:415-421
26. Newcomer JW (2006) Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 67 (Suppl 9):25-30
27. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG (2006) Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *Br J Psychiatry* 188:449-452

28. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG (2006) Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord* 90:263-267
29. Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, Pavon L (2007) Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disord* 9:596-602
30. Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O (2004) Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 19:89-95
31. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, Wagh UV, Debsikdar VB, Mahadik SP (2003) Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 121:109-122
32. Ratnam S, Mookerjee S (1998) The regulation of superoxide generation and nitric oxide synthesis by C-reactive protein. *Immunology* 94:560-568
33. Rosa AR, Frey BN, Andreazza AC, Cereser KM, Cunha AB, Quevedo J, Santin A, Gottfried C, Goncalves CA, Vieta E, Kapczinski F (2006) Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunocontent during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neurosci Lett* 407:146-150

34. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, Selek S, Tutkun H, Zoroglu SS, Akyol O (2006) Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry* 7:51-55
35. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ (2002) Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu Asia Aging Study. *Ann Neurol* 52:168-174
36. Sen J, Belli A (2007) S100B in neuropathologic states: The CRP of the brain? *J Neurosci Res* 85:1373-1380
37. Sluzewska A, Sobieska M, Rybakowski JK (1997) Changes in acute-phase proteins during lithium potentiation of antidepressants in refractory depression. *Neuropsychobiology* 35:123-127.
38. Suarez EC (2004) C-reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. *Psychosom Med* 66:684-691
39. Sugano Y, Anzai T, Yoshikawa T, Satoh T, Iwanaga S, Hayashi T, Maekawa Y, Shimizu H, Yozu R, Ogawa S (2005) Serum C-reactive protein elevation predicts poor clinical outcome in patients with distal type acute aortic dissection: association with the occurrence of oxygenation impairment. *Int J Cardiol* 102:39-45
40. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E (2003) Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology*

(Berl) 170:429-433

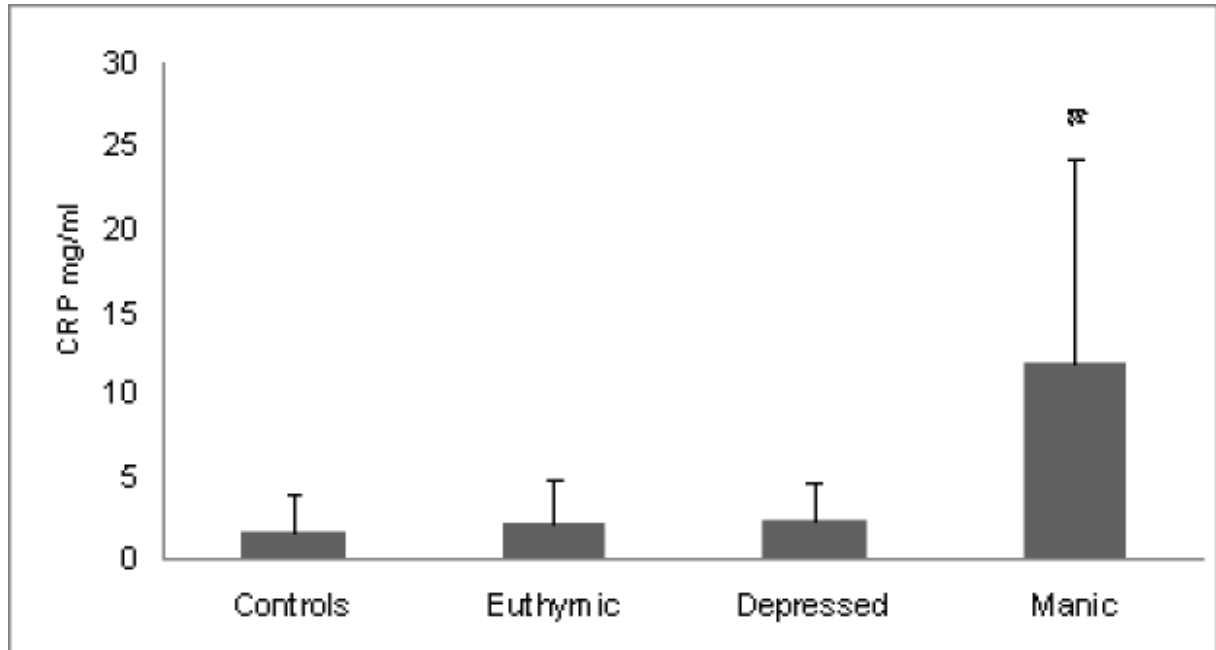
41. Wade AA, Kuschke RH, Wood LA, Berk M, Ichim L, Maes M (2002) Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. *Hum Psychopharmacol* 17:175-179
42. Walz JC, Andreazza AC, Frey BN, Cacilhas AA, Cereser KM, Cunha AB, Weyne F, Stertz L, Santin A, Goncalves CA, Kapczinski F (2007) Serum neurotrophin-3 is increased during manic and depressive episodes in bipolar disorder. *Neurosci Lett* 415:87-89
43. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL (2000) Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease. *Brain Res* 887:80-89
44. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429-435
45. Zarate CA Jr, Tohen M, Land M, Cavanagh S (2000) Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q* 71:309-329

Table 1. Characteristics of bipolar disorder patients and healthy controls

	Control Group	Bipolar Disorder Patients			p value
		Euthymic	Manic	Depressed	
Gender (female)	65.6%	62.5%	43.8%	71.4%	0.162*
Age, years	40.69(12.12)	40.28(11.99)	40.13(12.6)	40.71(9.25)	0.997**
Years of schooling	8.69(3.64)	9.94(4.80)	7.69(3.65)	7.53(4.77)	0.117**
Age of first mood episode	-	23.13(11.38)	27.19(10.87)	21.24(13.89)	0.320**
Years of illness	-	17.34(11.88)	12.78(9.62)	19.50(14.17)	0.209**
HDRS score	-	4.28(4.16)	5.16(3.39)	22.81(4.36) ^a	0.001**
YMRS score	-	3.16(5.44)	34.47(7.06) ^b	5.10(3.19)	0.001**

Legend: Values of variables are presented as mean (\pm S.D.); *Chi Square test; **One- Way ANOVA test; ^adepressed > euthymic/manic; ^bmanic > euthymic/depressed; HDRS = Hamilton Depression Rating Scale; YMRS = Young Mania Rating Scale

Figure 1. Serum high-sensitive C-reactive protein levels in bipolar disorder patients and healthy controls



Legend: *Different than depressed, euthymic and controls ($p < 0.001$; One-way ANOVA + Tukey post hoc)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso primeiro estudo demonstrou que os níveis séricos de BDNF encontram-se diminuídos durante os períodos agudos da mania e de depressão em pacientes com THB tipo I, enquanto indivíduos em remissão apresentam valores comparáveis aos controles normais.

Nesse estudo também encontramos uma correlação negativa entre o nível sérico do BDNF e a gravidade dos sintomas maníacos e depressivos.

Este estudo sugere que os níveis de BDNF circulantes diminuem especificamente durante os episódios agudos e que a normalização do BDNF pode estar associada com a estabilização do humor.

Seguindo as evidências do envolvimento de alterações na cascata de sinalização que regulam a sobrevivência e a plasticidade celular, a via de sinalização do BDNF/trkB parece estar envolvida na fisiopatologia do THB, bem como na ação dos estabilizadores do humor (Hashimoto K et al., 2004). A administração repetida de antidepressivos aumenta a expressão do BDNF nas regiões límbicas, principalmente hipocampo, tanto em modelo animal quanto em humanos. (Chen B et al., 2001; Hashimoto R et al., 2002; Frey BN et al., 2006). O valproato é capaz de proteger os neurônios dopaminérgicos em cultura de células neuroglia e o provável mecanismo de proteção é a estimulação de fatores neurotróficos, BDNF e GDNF (Chen PS et al., 2006). Consistentemente com esses achados, o tempo de latência até o aparecimento dos efeitos terapêuticos dos antidepressivos e também dos estabilizadores do humor, parecem estar associados à ativação das diversas cascatas de sinalização intracelulares. Além do BDNF, outras neurotrofinas parecem estar envolvidas nos episódios agudos do THB. O GDNF sérico está aumentado durante a mania e a depressão bipolar (Rosa AR et al., 2006). O NT-3 sérico também apresenta níveis séricos aumentados nos episódios agudos de mania e depressão no THB. (Walz JC et al., 2007). Tem sido descrito que o NT-3 é temporariamente expresso no lugar do BDNF em algumas populações neuronais, para compensar a perda do BDNF. (Agerman K e Ernfors P, 2003). A complexidade da regulação do BDNF fica evidente quando, por exemplo, o bloqueio dos receptores 5-HT_{2A} bloqueia parcialmente os efeitos do estresse nos níveis de BDNF (Duman RS e Monteggia LM, 2006). O BDNF apresenta afinidade pelo receptor TrkB e, ao ligar-se, ativa uma seqüência de reações altamente reguláveis, as quais envolvem PKC, PI-3K, MAPK e culminam na alteração da transcrição gênica através da ativação da CREB (Shaltiel G et al., 2006).

No THB há crescentes evidências de disfunção mitocondrial e alteração do metabolismo energético (Kato T e Kato N, 2000). O estresse oxidativo devido a essa disfunção levaria a várias conseqüências como ativação de mecanismos inflamatórios, danos ao DNA e à apoptose.

A apoptose ou morte celular programada é um mecanismo altamente regulado que pode ocorrer em todas as células nucleadas como resposta a estímulos fisiológicos, patológicos e oxidativos.

As proteínas efetoras na via apoptótica são enzimas denominadas caspases. Quando a apoptose ocorre por via mitocondrial, o citocromo c é libertado da mitocôndria, liga-se a uma molécula citoplasmática que é a Apaf-1, que se liga a pró-caspase 9. Na via do estresse citotóxico, estímulos como a lesão de DNA, a falta de fornecimento metabólico ou agentes do estresse oxidativo (citocinas) desencadeiam a morte da célula. (Adams JM e Cory S, 2007).

Todas as células necessitam de fatores tróficos para evitar a apoptose e, assim, sobreviver. As proteínas regulatórias pró-apoptóticas (por ex. a Bx e a Bad) promovem a ativação das caspases e os reguladores anti-apoptóticos (por ex. o Bcl-2) suprimem a ativação. A vida e a morte neuronal são mediados por um equilíbrio refinado de proteínas antiapoptóticas e apoptóticas. Uma vez que o BDNF ative o sistema MAP quinase, a produção da proteína Bcl-2 é aumentada. A Bcl-2 apresenta uma diversidade de efeitos, incluindo induzir o crescimento de axônios, desligar enzimas destrutivas e manter a integridade das membranas mitocondriais. (Pliszka SR, 2004). Consistentes com esses dados, estudos recentes e independentes tem demonstrado que o lítio, principal e mais antigo fármaco usado como estabilizador do humor, tem fortes propriedades neuroprotetoras. (Chuang DM e Priller J, 2006).

A neuroproteção gerada pelo lítio envolve a indução de BDNF e ativação do seu receptor TrkB, o incremento da proteína anti-apoptótica bcl-2 e diminuição das proteínas pró-apoptóticas p53 e Bax e ainda a inibição da caspase-3. (Schloesser RJ et al., 2008).

O estresse dos episódios de humor poderia levar à superativação das forças apoptóticas, um processo que deixa os pacientes com THB mais vulneráveis a outro episódio.

Os pacientes com THB, quando não tratados, terão um maior número de episódios e episódios com maior gravidade durante a vida, mesmo que apenas sofram os estressores normais do cotidiano. (Post RM, 2007).

Atualmente é sabido que antidepressivos comprovadamente eficazes, bem como os estabilizadores do humor lítio e valproato aumentam os níveis de BDNF.

Tem sido demonstrado em pacientes com THB uma maior peroxidação lipídica e alterações no sistema de enzimas antioxidantes no sangue periférico (Ranjekar PK et al., 2003; Ozcan ME et al., 2004; Kuloglu M et al., 2002). Em pacientes bipolares também foi demonstrado o aumento sérico de TBARS, refletindo a peroxidação lipídica, independente do estado de humor (Andreazza AC et al., 2007b). Está bem estabelecido que o estresse oxidativo está associado com dano ao DNA em pacientes bipolares (Andreazza AC et al., 2007a).

O BDNF tem sido associado aos déficits cognitivos comumente encontrados nas psicoses maiores. O polimorfismo val66met do gene do BDNF foi associado com a performance cognitiva nos pacientes com THB. (Rybakowski JK et al., 2006).

Em conjunto, todos esses achados ampliam as possibilidades de prevenção ou de reversão dos danos à estrutura cerebral e à regulação bioquímica, através da mudança nos fatores neurotróficos no THB.

Uma questão importante a ser investigada é se a diminuição dos níveis do BDNF, observadas nas fases agudas do THB, participa como causa direta ou é apenas produto de modificações ocorridas na rede bioquímica celular devidas a, por exemplo, gravidade da doença ou intervenções terapêuticas.

Outro ponto interessante é se a presença ou a progressão do déficit cognitivo em pacientes com THB está associada aos episódios de humor ou a alterações neuroquímicas como os níveis do BDNF. Enfim, inúmeras questões permanecem para serem esclarecidas em estudos futuros.

No segundo estudo demonstramos que os níveis séricos da PCR estão aumentados em pacientes com THB na fase maníaca comparados aos pacientes da fase depressiva, eutímica e aos controles. Esse achado sugere a existência de um estado pró-inflamatório nos episódios maníacos no THB.

Alterações do sistema imunológico têm sido observadas nos transtornos do humor. No THB ocorre um aumento da prevalência de tireoidite autoimune.(Kupka RW et al., 2000). Em estudo prospectivo com descendentes de bipolares ficou evidenciado a maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de tireoidite autoimune, independente do desenvolvimento de transtornos psiquiátricos.(Hillegers MH et al., 2007). Estudo do processo inflamatório na Doença de Parkinson demonstrou ocorrer aumento das citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa, IL-1beta e IL-6 e diminuição dos níveis de BDNF. (Nagatsu T e Sawada M, 2005). Tal como nas doenças degenerativas, no THB também parece haver influência das espécies reativas de oxigênio geradas através do estresse oxidativo mitocondrial e da condição oxidativa inflamatória.

Um estudo recente encontrou as citocinas pró-inflamatórias IL-8 e TNF-alfa aumentadas em bipolares depressivos e maníacos enquanto que a citocina anti-inflamatória IL-10 não diferia entre os grupos. (O'Brien SM et al., 2006b). Também ficou demonstrado aumento da PCR em pacientes com sintomas maníacos (YMRS >6) quando comparados com o grupo em remissão e grupo controle (Dickerson F et al., 2007).

O equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias é essencial para manter a homeostase no sistema. Os linfócitos T helper 1 (Th-1) liberam principalmente citocinas pró-inflamatórias enquanto que os linfócitos Th-2 liberam citocinas principalmente anti-inflamatórias. O desequilíbrio entre Th-1/Th-2 pode estar associado com a fase maníaca do THB. (Kim YK et al., 2007).

O sistema de complemento é um componente da imunidade inata contra microorganismos, e um complemento à imunidade humoral, ativada por anticorpos. Esse sistema é composto por proteínas plasmáticas e de membrana, que medeiam várias cascatas enzimáticas. A ativação do sistema de complemento é pró-inflamatória e também pode ser potencialmente prejudicial ao organismo. Em condições de injúria aguda (dano à membrana celular, apoptose, necrose) e com a deposição de debris (lipídios, proteínas, pigmentos,

cristais), o sistema possui um papel importante na resposta a esses tecidos alterados. Sabemos que os níveis de séricos de complemento estão alterados durante a fase maníaca do THB. (Wadee AA et al 2002). A PCR ativa a Via Clássica do complemento através do complexo C1 (McGrath FD et al., 2006). Outros estudos sugerem que a PCR também pode limitar a ação descontrolada do sistema de complemento via interação com o fator H (regulador do complemento nas membranas celulares) e também com a proteína ligadora do C4b (C4BP), que atua principalmente como um regulador da via clássica na fase fluida. (Sjöberg AP et al., 2006).

Atualmente sabemos que o sistema imune, através das citocinas, e o sistema nervoso, através dos fatores neurotróficos, modulam o crescimento e a diferenciação celular. O BDNF tem sido visto como um regulador essencial da sobrevivência e diferenciação de várias populações de neurônios durante o desenvolvimento. Entretanto, o BDNF é produzido também por células T ativadas, células B e monócitos (Kerschensteiner M et al., 1999). Portanto, a reação inflamatória no SNC pode ter uma dupla natureza, isto é, pode ser neurotóxica e também pode ser neuroprotetora (Hohlfeld R et al., 2007).

O processo inflamatório situa-se na fronteira entre o fisiológico e o patológico, tornando-se altamente destrutivo quando prolongado ou insuficientemente regulado (Muresanu DF, 2007). Qualquer dano ao SNC pode ativar células gliais que iniciam a liberação de diversos mediadores, como por exemplo, citocinas, radicais livres, óxido nítrico, complemento, prostaglandinas. Visto que a maioria desses agentes são pró-inflamatórios e levam a perda neuronal, eles representam alvos potenciais para novos fármacos no tratamento de doenças do SNC (Lucas SM et al., 2006).

Doenças médicas (por ex. cardiovasculares, diabetes, neoplasias), depressão maior e estresse crônico geram uma exposição prolongada a citocinas inflamatórias e estão associadas a diminuição da responsividade aos glicocorticóides.(Pace TW et al., 2007). Devido a complexidade de fatores interagindo, o estado pró-inflamatório nos pacientes bipolares em parte pode ser devido a resistência relativa das células T ao glicocorticóide sintético (Knijft EM et al., 2006) e a deficiente sinalização da cascata dos glicocorticóides (Spiliotaki M et al., 2006).

Portanto, no episódio maníaco haveria a concomitância de ativação do eixo HPA, aumento do estresse oxidativo e ativação de um estado pró-inflamatório.

Várias são as limitações desse estudo: potencial impacto da hospitalização (estresse) aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias; outras variáveis confundidoras (dieta, obesidade, exercícios, medicações, fumo e alergias). Porém, muitas perspectivas surgem a partir desses achados.

Apesar de todo o avanço das últimas décadas, sabemos que a identificação e classificação dos transtornos psiquiátricos ainda suscitam muitas controvérsias. No THB existe uma grande heterogeneidade entre os pacientes e ainda muito precisa ser feito para a melhor compreensão da sua fisiopatologia. Somente dentro do já exposto, por exemplo, precisamos elucidar o mecanismo específico das alterações em neurotrofinas e citocinas em relação a vulnerabilidade genética, progressão da doença, danos causados pelos episódios agudos, entre outros.

O THB é um transtorno cuja etiologia envolve mecanismos complexos, com alterações em múltiplos sistemas, potencialmente progressivos, com alta mortalidade direta, por suicídio, e indireta, através das doenças clínicas comórbidas. (Post RM, 2007).

Nossos achados sugerem que os episódios agudos do THB estão associados a alterações no BDNF e PCR, sugerindo aumento nos processos oxidativos e ativação de vias pró-apoptóticas.

Embora os resultados observados tenham uma plausibilidade biológica, devemos ressaltar que se trata de estudo de associação, então relação de causa e efeito não pode ser estabelecida de forma inequívoca. Entretanto, nossos estudos sugerem que as neurotrofinas e as citocinas podem ser um caminho promissor para a melhor compreensão da fisiopatologia do THB e conseqüente descoberta de intervenções mais efetivas tanto para o tratamento dos episódios agudos quanto para melhorar o funcionamento global dos pacientes.

6 REFERÊNCIAS

- Adams JM, Cory S. 2007. Bcl-2-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential. *Current opinion in immunology*, 19(5):488-96.
- Agerman K, Ernfors P. 2003. Differential influence of BDNF and NT3 on the expression of calcium binding proteins and neuropeptide Y in vivo. *Neuroreport*, 14(17):2183-7.
- Akiskal HS. 1996. The prevalent Clinical Spectrum of Bipolar Disorders: Beyond DSM IV. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16(2 Suppl 1): 4s-14s.
- Almeida Filho N, Mari JJ, Coutinho E. et al. 1997. Brazilian Multicentric Study of Psychiatry Morbidity. Methodological Features and Prevalence Estimates. *British Journal of Psychiatry*, 171:524-529.
- Altar CA, Laeng P, Jurata LW, Brockman JA, Lemire A, Bullard J, Bukhman YV, Young TA, Charles V, Palfreyman MG. 2004. Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways. *The Journal of neuroscience*, 17;24(11):2667-77.
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J. 1998. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: An MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Archives of General Psychiatry*, 55(7), 663-664.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th. Ed..(DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
- Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, Gonçalves CA, Kapczinski F. 2007a. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 153(1):27-32.
- Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Nardin P, Cunha AB, Ceresér KM, Santin A, Gottfried C, Salvador M, Kapczinski F, Gonçalves CA. 2007b. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *Journal of psychiatry research*, 41(6):523-9.

- Angst J, Gamma A, Benazzi F. et al. 2003. Toward a redefinition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for Bipolar II, Minor Bipolar Disorders and Hypomania. *Journal of Affective Disorders*, 73:133-146.
- Angst J, Sellaro R. 2000. Historical perspectives and natural history of bipolar depression. *Biological Psychiatry*, 48(6):445-57.
- Anisman H, Hayley S, Turrin N, Merali Z. 2002. Cytokines as a stressor: implications for depressive illness. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5:357-373.
- Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Poyraz AK, Tezcan E, Ogur E. 2006. Hippocampal (1)H MRS in first-episode bipolar I patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30(7):1235-1239.
- Avila MA, Varela-Nieto I, Romero G, Mato JM, Giraldez F, Van de Water TR, Represa J. 1993. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 support the survival and neuritogenesis response of developing cochleovestibular ganglion neurons. *Developmental Biology*, 159:266-275.
- Barde YA, Edgar D, Thoenen H. 1982. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *The EMBO Journal*, 1(5):549-53.
- Barde YA. 1994. Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Progress in Clinical and Biological Research*, 390:45-56.
- Beasley CL, Zhang ZJ, Patten I, Reynolds GP. 2002. Selective deficits in prefrontal cortical GABAergic neurons in schizophrenia defined by the presence of calcium-binding proteins. *Biological Psychiatry*, 52:708-715.
- Bebchuk JM, Arfken CL, Dolan-Manji S, Murphy J, Hasanat K, Manji HK. 2000. A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania. *Archives of General Psychiatry*, 57 (1):95-7.

- Belmaker RH. 2004. Medical progress: Bipolar disorder. *The New England journal of medicine*, 351(5), 476-486.
- Ben-Ari Y, Cherubini E, Corradetti R, Gaiarsa JL. 1989. Giant synaptic potentials in immature rat CA3 hippocampal neurons. *Journal of Physiology*, 416:303-325.
- Ben-Ari Y, Khazipov R, Leinekugel X, Caillard O, Gaiarsa JL. 1997. GABAA, NMDA and AMPA receptors: a developmentally regulated 'menage a trois'. *Trends in Neurosciences*, 20:523-529.
- Benes FM, Berretta S. 2001. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 25, 1–27.
- Benes FM, Kwok EW, Vincent SL, Todtenkopf MS. 1998. A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biological psychiatry*, 44(2), 88-97.
- Bertolino A, Frye M, Callicott JH, Mattay VS, Rakow R, Shelton-Repella J, Post R, Weinberger DR. 2003. Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder: a study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Biological Psychiatry*, 53:906-913.
- Blumberg HP, Stern E, Martinez D, Ricketts S, de Asis J, White T. *et al.* 2000. Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biological psychiatry*, 48(11), 1045-1052.
- Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Bortolomasi M, Abate M, Segala M, Giacomuzzi M, Riva MA, Marchina E, Pasqualetti P, Perez J, Gennarelli M. 2006. Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *European Neuropsychopharmacology*, 16(8):620-4.
- Bostanci MO, Bagirici F, Canan S. 2006. A calcium channel blocker flunarizine attenuates the neurotoxic effects of iron.. *Cell Biology and Toxicology*, 22(2): 119-25.

- Bouras C, Kovari E, Hof PR, Riederer BM, Giannakopoulos P. 2001. Anterior cingulate cortex pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Neuropathologica*, 102:373-379.
- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Nazeer A, *et al.* 2003. MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 160(5), 924-932.
- Brierley B, Medford N, Shaw P, David AS. 2004. Emotional memory and perception in temporal lobectomy patients with amygdala damage. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(4), 593-599.
- Brodski C, Schürch H, Dechan G. 2000. Neurotrophin-3 promotes the cholinergic differentiation of sympathetic neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 97:9683-9688.
- Bunney WE Jr. 1975. The current status of research in the catecholamine theories of affective disorders. *Psychopharmacology Communications*. 1(6):599-609
- Busnello ED, Pereira MO, Knapp WP *et al.* 1992. Morbidade psiquiátrica na população urbana de Porto Alegre. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 41(10): 507-512.
- Cahill L. 1999. A neurobiological perspective on emotionally influenced, long-term memory. *Seminars in clinical neuropsychiatry*, 4(4), 266-273.
- Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL. 1995. The amygdala and emotional memory. *Nature*, 377(6547), 295-296.
- Cahill L, McGaugh JL. 1995. A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal. *Consciousness and cognition*, 4(4), 410-421.
- Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL. 1994. Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371(6499), 702-704.

- Campbell S, MacQueen G. 2006. An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Current opinion in psychiatry*, 19(1), 25-33.
- Capuron L, Ravaut A, Neveu PJ, Miller AH, Maes M, Dantzer R. 2002. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Molecular Psychiatry*, 7(5):468-73.
- Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Dayies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, Murray RM. 1999. Heridability estimates for psychotic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 56:162-168.
- Carlson PJ, Singh JB, Zarate CA Jr, Drevets WC, Manji HK. 2006. Neural circuitry and neuroplasticity in mood disorders: Insights for novel therapeutic targets. *NeuroRx:: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 3(1), 22-41.
- Castrén E. 2005. Is mood chemistry? *Nature Reviews Neuroscience*, 6:241-246.
- Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. 2001. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological Psychiatry*, 15;50(4):260-5.
- Chen BK, Sassi R, Axelson D, Hatch JP, Sanches M, Nicoletti M, *et al.* 2004. Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Biological psychiatry*, 56(6), 399-405.
- Chen G, Trombley PQ, van den Pol AN. 1996. Excitatory actions of GABA in developing rat hypothalamic neurones. *Journal of Physiology*, 494:451-464.
- Chen CH, Lennox B, Jacob R, Calder A, Lupson V, Bisbrown-Chippendale R, *et al.* 2006. Explicit and implicit facial affect recognition in manic and depressed states of bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging study. *Biological psychiatry*, 59(1), 31-39.

- Chen G, Trombley PQ, van den Pol AN. 1995. GABA receptors precede glutamate receptors in hypothalamic development; differential regulation by astrocytes. *Journal of Neurophysiology*, 74:1473-1484.
- Chen G, Hasanat KA, Bebachuk JM, Moore GJ, Glitz D, Manji HK. 1999. Regulation of signal transduction pathways and gene expression by mood stabilizers and antidepressants. *Psychosomatic Medicine*, 61(5):599-617.
- Chen PS, Peng GS, Li G, Yang S, Wu X, Wang CC, Wilson B, Lu RB, Gean PW, Chuang DM, Hong JS. 2006. Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes. *Molecular Psychiatry*, 11:1116-1125.
- Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng C, Teng K, Hempstead BL, Lee FS. 2004. Variant brain derived neurotrophic factor (BDNF) (met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *The Journal of Neuroscience*, 24(18):4401-4411.
- Chuang DM. 2004. Neuroprotective and neurotrophic actions of mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? *Critical Reviews in Neurobiology*, 16 (1-2): 83-90.
- Chuang DM, Priller J. 2006. Potential use of lithium in neurodegenerative disorders. In: Bauer M, Grof P, Muller-Oerlinghausen B. *Lithium in neuropsychiatry - The comprehensive guide*. Abingdon, Oxon: Informa UK Ltd, 381–398.
- Coskun S, Gönül B, Güzel NA, Balabanlı B. 2005. The effects of vitamin C supplementation on oxidative stress and antioxidant content in the brains of chronically exercised rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 280 (1-2): 135-8.
- Coyle JT, Manji HK. 2002. Getting balance: drugs for bipolar disorder share target. *Nature Medicine*, 8:557-558.

- Coyle JT, Duman RS. 2003. Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron*, 38:157-160.
- Coyle JT, Puttfarcken P. 1993. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*, 262:689-695.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. 2005. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *Journal of Medical Genetics*, 42:193-204.
- Craddock N, Jones I. 1999. Genetics of bipolar disorder. *Journal of Medical Genetics*, 36:585-594.
- Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Goncalves CA, Santin A, Kapczinski F. 2006. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neuroscience letters*, 398(3), 215-219.
- Deicken RF, Pegues MP, Anzalone S, Feiwell R, Soher B. 2003. Lower concentration of hippocampal N-acetylaspartate in familial bipolar I disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160:873-882.
- Dennehy EB, Suppes T, Rush AJ, Miller AL, Trivedi MH, Crismon ML, Carmody TJ, Kashner TM. 2005. Does provider adherence to a treatment guideline change clinical outcomes for patients with bipolar disorder? Results from the Texas Medication Algorithm Project. *Psychological Medicine*, 35:1695-1706.
- Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. 2007. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 31(4):952-5.
- Drevets WC, Manji HK, Duman, RS. 2001. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: Implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacology Bulletin*, 35:5-49.

- Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. 2000. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48(8):732-9.
- Duman RS, Monteggia LM. 2006. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*, 59(12), 1116-1127.
- Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaurepaire R. 2005. Cytokines as mediators of depression: what we can learn from animal studies? *Neuroscience Biobehaviour Review*, 29:891-909.
- Dunn AJ. 2006. Effects of cytokines and infectious on brain neurochemistry. *Clinical Neuroscience Research*, 6(1-2): 52-68.
- Duval F, Crocq MA, Guillon MS, Mokrani MC, Monreal J, Bailey P, *et al.* 2004. Increased adrenocorticotropin suppression following dexamethasone administration in sexually abused adolescents with posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 29(10), 1281-1289.
- Egan MF, Kojima M, Callicot JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsey E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. 2003. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2):257-269.
- Einat H, Yuan P, Gould TD, Li J, Du J, Manji HK, Chen G. 2003. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood regulation. *Journal of Neuroscience*, 23:7311-7316.
- Felderhoff-Mueser U, Sifringer M, Pesditschek S, Kuckuck H, Moysich A, Bittigau P, Ikonomidou C. 2002. Pathways Leading to Apoptotic Neurodegeneration Following Trauma to the Developing Rat Brain. *Neurobiology of Disease*, 11:231-245.
- Ferranti SD, Rifai N. 2007. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovascular Pathology*, 16 (1):14-21
- Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. 2000.

Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. *Revista de Saude Publica*, 34(2),178-83.

- Ford DE, Erlinger TP. 2004. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine*, 164(9):1010-4.
- Frey BN, Andreazza AC, Cereser KM, Martins MR, Valvassori SS, Reus GZ, Quevedo J, Kapczinski F. 2006. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sciences*, 79(3), 281-286.
- Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, Gonçalves CA, Kapczinski F. 2007. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31: 283-285.
- Friedman E, Hoau-Yan-Wang, Levinson D, Connell TA, Singh H. 1993. Altered platelet protein kinase C activity in bipolar affective disorder, manic episode. *Biological Psychiatry*, 33(7):520-5.
- Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y, Kagaya A, Yamawaki S. 2001. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl)*, 158:100-106.
- Gao X-B, Chen G, van den Pol AN. 1998. GABA-dependent firing of glutamate-evoked action potentials at AMPA/kainate receptors in developing hypothalamic neurons. *Journal of Neurophysiology*, 79:716-726.
- Gao XB, van den Pol. 1999. Neurotrophin-3 potentiates excitatory GABAergic synaptic transmission in cultured developing hypothalamic neurones of the rat. *Journal of Physiology*, 518:81-95.
- Gazalle FK, Andreazza AC, Hallal PC, Kauer-Sant'anna M, Cereser KM, Soares J C, *et al.* 2006. Bipolar depression: The importance of being on remission. *Revista brasileira de psiquiatria*, 28(2), 93-96.

- Geller B, Badner JA, Tillman R, Christian SL, Bolhofner K, Cook EHJ. 2004. Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *American Journal of Psychiatry*, 161:1698–1700.
- Ghosh A, Greenberg ME. 1995. Distinct roles for bFGF and NT-3 in the regulation of cortical neurogenesis. *Neuron*, 15:89-103.
- Gilgun-Sherki Y, Rosenbaum Z, Melamed E, Offen D. 2002. Antioxidant therapy in acute central nervous system injury: current state. *Pharmacological Reviews*, 54(2):271-84.
- Goldberg JF, Garno JL. 2005. Development of posttraumatic stress disorder in adult bipolar patients with histories of severe childhood abuse. *Journal of psychiatric research*, 39(6), 595-601.
- Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. 2005. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(6), 381-386.
- Goodwin FK, Jamison KR. Maniac-depressive illness. New York. University Press, 1990.
- Gould TD, Manji HK. 2005. Glicogen synthase kinase-3: a putative molecular target for lithium mimetic drugs. *Neuropsychopharmacology*, 30(7): 1223-37.
- Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Huang B. 2005. Prevalence, correlates, and comorbidity of biolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66:1205-1215.
- Gratacos M, Gonzalez JR, Mercader JM, Cid RD, Urretavizcaya M, Estivill X. 2007. Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met and Psychiatric Disorders: Meta-Analysis of Case-Control Studies Confirm Association to Substance-Related Disorders, Eating Disorders, and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 61(7):911-22.

- Green E, Craddock N. 2003. Brain-derived neurotrophic factor as a potential risk locus for bipolar disorder: Evidence limitations, and implications. *Current Psychosis and Therapeutics Reports*, 5, 469-476
- Green EK, Raybould R, Macgregor S, Hyde S, Young AH, O'Donovan MC, Owen MJ, Kirov G, Jones L, Jones I, Craddock N. 2006. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder: Case-control study of over 3000 individuals from the UK. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 188, 21-25.
- Greenwood TA, Schork NJ, Eskin E, Kelsoe JR. 2006. Identification of additional variants within the human dopamine transporter gene provides further evidence for an association with bipolar disorder in two independent samples. *Molecular Psychiatry*, 11:125-133.
- Guillin O, Diaz J, Carrol P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P. 2001. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature*, 411: 86-89.
- Hajek T, Carrey N, Alda M. 2005. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 7:393-403.
- Hamann SB, Adolphs R. 1999. Normal recognition of emotional similarity between facial expressions following bilateral amygdala damage. *Neuropsychology*, 37(10), 1135-1141.
- Hamilton M. 1960. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23: 56-62.
- Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana B, Callicott J, Egan MF, Weinberger DR. 2003. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *Journal of Neuroscience*, 23:6690-6694.

- Harmer CJ, Grayson L, Goodwin GM. 2002. Enhanced recognition of disgust in bipolar illness. *Biological psychiatry*, 51(4), 298-304.
- Hashimoto K, Sawwa A, Iyo M. 2007. Increased levels of glutamate in brain from patients with mood disorders. *Biological Psychiatry*, 62 (11): 1310-6.
- Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. 2004. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Research Reviews*, 45:104-114.
- Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, Lu B, Chuang DM. 2002. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology*, 43(7):1173-1179.
- Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. 2006. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biological psychiatry*, 60(2), 93-105.
- Hayden EP, Nurnberger JI Jr. 2006. Molecular genetics of bipolar disorder. *Genes, Brain, and Behavior*, 5(1):85-95.
- Heckers S, Stone D, Walsh J, Shick J, Koul P, Benes FM. 2002. Differential hippocampal expression of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 messenger RNA in bipolar disorder and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 59:521–529.
- Henry C, Swendsen J, Van den Bulke D, Sorbara F, Demotes-Mainard J, Leboyer M. 2003a. Emotional hyper-reactivity as a fundamental mood characteristic of manic and mixed states. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 18(3), 124-128.
- Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. 2003b. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: Prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(3), 331-335.
- Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA, Drexhage HA. 2007.

Signs of a higher prevalence of autoimmune thyroiditis in female offspring of bipolar parents. *European Neuropsychopharmacology*, 17(6-7):394-9.

Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Meinel E. 2007. Dual role of inflammation in CNS disease. *Neurology*, 68(22 Suppl 3):S58-63; discussion S91-6.

Hong CJ, Huo SJ, Yen FC, Tung CL, Pan GM, Tsai SJ. 2003. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. *Neuropsychobiology*, 48(4):186-189.

Huang EJ, Reichardt LF. 2003. TRK receptors : Roles in Neuronal Signal Transduction. *Annual Review of Biochemistry*, 72:609-642.

Huang TL, Lin FC. 2007. High-sensitivity C-reactive protein levels in patients with major depressive disorder and bipolar mania. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 31(2):370-2.

Iwamoto K, Bundo M, Kato T. 2005. Altered expression of mitochondria-related genes in postmortem brains of patients with bipolar disorder or schizophrenia as revealed by large-scale DNA microarray analysis. *Human Molecular Genetics*, 14(2) :241-53.

Johnson SL, Miller I. 1997. Negative life events and time to recovery from episodes of bipolar disorder. *Journal of abnormal psychology*, 106(3), 449-457.

Johnston-Wilson NL, Sims CD, Hofmann JP, Anderson L, Shore AD, Torrey EF, Yolken RH. 2000. Disease-specific alterations in frontal cortex brain proteins in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. The Stanley Neuropathology Consortium. *Molecular Psychiatry*, 5:142-149.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, *et al.* 2002. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59(6), 530-537.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Coryell W, Maser J,

- Keller MB. 2005. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders. *Archives of General Psychiatry*, 62:1322-1330.
- Jun TY, Pae CU, Hoon-Han H, Chae JH, Bahk WM, Kim KS, Serreti A. 2003. Possible association between G308A tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatric Genetics*, 13(3):179-181.
- Kalb, R. 2005. The protean actions of neurotrophins and their receptors on the life and death of neurons. *Trends in Neuroscience*, 28:5-11.
- Karege F, *et al.* 2002. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience Letters*, 328:261-264
- Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. 2002. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*, 109:143-148.
- Kato T. 2007. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 61:3-19.
- Kato T, Kato N. 2000. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 2(3 Pt 1):180-90.
- Katzow JJ, Hsu DJ, Nassir Ghaemi S. 2003. The bipolar spectrum: A clinical perspective. *Bipolar disorders*, 5(6), 436-442.
- Kauer-Sant'Anna M, Andreazza AC, Valvassori SS, Martins MR, Barbosa LM, Schwartsmann G, Roesler R, Quevedo J, Kapczinski F. 2007. A gastrin-releasing peptide receptor antagonist blocks D-amphetamine-induced hyperlocomotion and increases hippocampal NGF and BDNF levels in rats. *Peptides*. 28(7):1447-52.
- Kauer-Sant'Anna M, Tramontina J, Andreazza AC, Cereser K, da Costa S, Santin A, Yatham LN, Kapczinski F. 2007. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF

levels and psychopathology. *Bipolar disorders*, 9 Suppl 1:128-35.

- Kelsoe JR. 2003. Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. *Journal of Affective Disorders*, 73 (1-2): 183-97.
- Kent S, Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R. 1992. Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13(1): 24-8.
- Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, Kolbeck R, Hoppe E, Oropeza-Wekerle RL, Bartke I, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H, Hohlfeld R. 1999. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *The Journal of experimental medicine*, 189(5):865-70.
- Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. 1997. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychological medicine*, 27(5), 1079-1089.
- Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, Congliaro J, Haas GL. 2004. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disorder*, 6 (5): 368-73
- Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. 2007. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 104(1-3):91-5.
- King TD, Jope RS. 2005. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 protects cells from intrinsic but not extrinsic oxidative stress. *Neuroreport*, 16(6): 597-601.
- Knable MB. 1999. Schizophrenia and bipolar disorder: findings from studies of the Stanley Foundation Brain Collection. *Schizophrenia Research*, 39:149–152; discussion 163.
- Knable MB, Torrey EF, Webster MJ, Bartko JJ. 2001. Multivariate analysis of prefrontal

cortical data from the Stanley Foundation Neuropathology Consortium. *Brain Research Bulletin*, 55:651-659.

Knijff EM, Breunis MN, van Geest MC, Kupka RW, Ruwhof C, de Wit HJ, Nolen WA, Drexhage HA. 2006. A relative resistance of T cells to dexamethasone in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 8(6):740-50.

Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. 2002. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochemistry and Function*, 20:171-175.

Kunugi H, Iijima Y, Tatsumi M, Yoshida M, Hashimoto R, Kato T, *et al.* 2004. No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder in a Japanese population: A multicenter study. *Biological psychiatry*, 56(5), 376-378.

Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F. 2005. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet neurology*, 4(6):371-80.

Kupka RW, Hillegers MHJ, Nolen WA, Breunis N e Drexhage HA. 2000. Immunological aspects of bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica*, 12:86-90.

Laeng P, Pitts RL, Lemire AL, Drabik CE, Weiner A, Tang H, Thyagarajan R, Mallon BS, Altar CA. 2004. The mood stabilizer valproic acid stimulates GABA neurogenesis from rat forebrain stem cells. *Journal of Neurochemistry*, 91:238-251.

Lawrence NS, Williams AM, Surguladze S, Giampietro V, Brammer MJ, Andrew C, *et al.* 2004. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biological psychiatry*, 55(6), 578-587.

Lee J, Fukumoto H, Orne J, Klucken J, Raju S, Vanderburg CR, Irizarry MC, Hyman BT,

- Ingelsson M. 2005. Decreased levels of BDNF protein in Alzheimer temporal cortex are independent of BDNF polymorphisms. *Experimental Neurology*, 194:91-96.
- Leeuwenburgh C, Heinecke JW. 2001. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Current Medicinal Chemistry*, 8(7):829-38.
- Leinekugel X, Medina I, Khalilov I, Ben-Ari Y, Khazipov R. 1997. Ca²⁺ oscillations mediated by the synergistic excitatory actions of GABA-A and NMDA receptors in the neonatal hippocampus. *Neuron*, 18:243-255.
- Lenox RH, Gould TD, Manji HK. 2002. Endophenotypes in bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 114:391-406.
- Lessmann V, Gottmann K, Malsangio M. 2003. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Progress in Neurobiology*, 69:341-374.
- Leverich GS, McElroy SL, Suppes T, Keck PE Jr, Denicoff KD, Nolen WA, *et al.* 2002. Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biological psychiatry*, 51(4), 288-297.
- Leverich GS, Post RM. 2006. Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet*, 367(9516), 1040-1042.
- Levi-Montalcini R, Hamburger V. 1951. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *The journal of experimental zoology*. 116(2):321-61.
- Lewis MA, Huniha L, Franco D, Robertson B, Palmer J, Laurent DR, Balasubramania BN, Li Y, Westphal R. 2006. Identification and Characterization of Compounds That Potentiate NT-3-Mediated TrK Receptor Activity. *Molecular Pharmacology*, 69:1396-1404.
- Lima IVM, Sougey EB, Vallada Filho HP. 2004. Genética dos transtornos afetivos. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 31(1): 34-39.

- Lim KC, Lim ST, Federoff HJ. 2003. Neurotrophin secretory pathways and synaptic plasticity. *Neurobiology of Aging*, 24(8): 1135-1145.
- Lindholm D, Castren E, Tsoulfas P, Kolbeck R, Berzaghi Mda P, Leingartner A, Heisenberg CP, Tessarollo L, Parada LF, Thoenen H. 1993. Neurotrophin-3 induced by triiodothyronine in cerebellar granule cells promotes Purkinje cell differentiation. *The Journal of cell of biology*, 122:443-450.
- Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen KP, Shen WW, Leu SJ. 2004. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *Journal of neuroimmunology*, 150(1-2):116-22.
- Lohoff FW, Sander T, Ferraro TN, Dahl JP, Gallinat J, Berrettini WH. 2005. Confirmation of association between the val66met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar I disorder. *American Journal of Medical Genetics. Neuropsychiatric Genetics*, 139B:51-53.
- Lopez AD, Murray CJL. 1998. The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Medicine*, 4:1241-1243.
- LoTurco JJ, Owens DF, Heath MJS, Davis MBE, Kriegstein AR. 1995. GABA and glutamate depolarize cortical progenitor cells and inhibit DNA synthesis. *Neuron*, 15:1287-1298.
- Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. 2006. The role of inflammation in CNS injury and disease. *British journal of pharmacology*, 147 Suppl 1:S232-40.
- MacDonald ML, Naydenov A, Chu M, Matzilevich D, Konradi C. 2006. Decrease in creatine kinase messenger RNA expression in the hippocampus and dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 8(3):255-64.
- Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F, Souza DO, Portela LV, Gentil V. 2007. Decreased Plasma Brain Derived Neurotrophic Factor Levels in Unmedicated Bipolar Patients During Manic Episode. *Biological Psychiatry*, 61(2):141-143.

- Machado-Vieira R, Lara DR, Portela LV, Gonçalves CA, Soares JC, Kapczinski F, Souza DO. 2002. Elevated serum S100B protein in drug-free bipolar patients during first manic episode: a pilot study. *European Neuropsychopharmacology*, 12(3):269-272.
- McEwen BS. 2006. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8 (4): 367-81
- McGrath FDG, Brouwer MC, Arlaud GJ, Daha MR, Hack CE, Roos A. 2006. Evidence that complement protein C1q interacts with C-reactive protein through its globular head region. *The Journal of Immunology*, 176: 2950-2957.
- Maes M. 1995. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 19, 11-38.
- Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, Squinto S, Furth ME, Yancopoulos GD. 1991. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics*, 10(3):558-568.
- Malhi GS, Lagopoulos J, Owen AM, Yatham LN. 2004a. Bipolaroids: functional imaging in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(Suppl. 422):46-54.
- Malhi GS, Lagopoulos J, Ward PB, Kumari V, Mitchell PB, Parker GB, Ivanovski B, Sachdev P. 2004b. Cognitive generation of affect in bipolar depression: An fMRI study. *The European journal of neuroscience*, 19(3), 741-754.
- Manji HK, Drevets WC, Charney DS. 2001. The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine*, 7:541-547.
- Manji H, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, Gray N, Zarate CA, Charney DS. 2003. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult to treat depression. *Biological Psychiatry*, 53:707-742.

- Manji HK, Lenox RH. 1999. Protein Kinase C signaling in the brain: molecular transduction of the mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness. *Biological Psychiatry*, 46(10): 1328-51.
- Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. 2000. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Molecular Psychiatry*, 5 (6): 578-93.
- Marques AH, Cizza G, Sternberg E. 2007. Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29 Suppl 1:S27-32.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, *et al.* 2004a. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: Implications for clinical and functional outcome. *Bipolar disorders*, 6(3), 224-232.
- Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, *et al.* 2004b. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 161(2), 262-270.
- Mathew SJ, Keegan K, Smith L. 2005. Glutamate modulators as novel interventions for mood disorders. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 27 (3): 243-8.
- McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, *et al.* 2001. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 158(3), 420-426.
- McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE Jr, Tugrul KL, West SA, Lonczak HS. 1995. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Comprehensive psychiatry*, 36(3), 187-194.
- Miller SA, Dykaes DD, Polesky HF. 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Research*, 16:1215.
- Mortensen PB, Pedersen CB, Melbye M, Mors O, Ewald H. 2003. Individual and familial

risks factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Archives of General Psychiatry*, 60: 1209-1215.

- Mueser KT, Goodman LB, Trumbetta SL, Rosenberg SD, Osher C, Vidaver R, *et al.* 1998. Trauma and posttraumatic stress disorder in severe mental illness. *Journal of consulting and clinical psychology*, 66(3), 493-499.
- Muller DJ, DE Luca, Sicard T, N King, Strauss J, Kennedy JL. 2006. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and rapid-cycling bipolar disorder: Family-based association study. *British Journal of Psychiatry*, 189:317-323.
- Müller-Oerlinghausen B, Berhofer A, Bauer M. 2002. Bipolar disorder. *Lancet*, 359:241-247.
- Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, Kubo C, Senba E. 2005. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neuroscience research*, 53(2), 129-139.
- Muresanu DF. 2007. Neuroprotection and neuroplasticity - a holistic approach and future perspectives. *Journal of neurological sciences*, 257(1-2):38-43.
- Nagatsu T, Sawada M. 2005. Inflammatory process in Parkinson's disease: role for cytokines. *Current pharmaceutical design*, 11(8):999-1016.
- Nakata K, Ujike H, Sakai A, Uchida N, Nomura A, Imamura T, Katsu T, Tamaka Y, Hamamura T, Kuroda S. 2003. Association study of the brain-derived neurotrophic factor gene with bipolar disorder. *Neuroscience Letters*, 337(1): 17-20.
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. 2002. Neurobiology of depression. *Neuron*, 34:13-25.
- Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. 2002. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: Evidence from a family-based association study. *American Journal of Human Genetics*, 71(3), 651-655.

- Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. 1995. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *Journal of Neuroscience*, 15:7539-7547.
- Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. 1996. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 16:2365-2372.
- Nicholls DG, Budd SL. 2000. Mitochondria and neuronal survival. *Physiological Reviews*, 80(1): 315-60.
- O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. 2006a. Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *The british journal of psychiatry: the journal of mental science*, 188:449-52.
- O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. 2006b. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *Journal of affective disorders*, 90(2-3):263-7.
- Obrietan K, van den Pol AN. 1995. GABA neurotransmission in the hypothalamus: developmental reversal from Ca²⁺ elevating to depressing. *Journal of Neuroscience*, 15:5065-5077.
- Öngür D, Drevets WC, Price JL. 1998. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, 27:13290-13295.
- Organização Mundial da Saúde. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.
- Oswald P, Del-Favero J, Massat I, Souery D, Claes S, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J. 2004. Non-replication of the brain-derived neurotrophic factor association in bipolar affective disorder: a Belgian patient-control study. *American Journal of Medical Genetics*, 129b(1): 34-35.
- Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington N A, et

- al. 2006a. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 189, 20-25.
- Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington N A, et al. 2006b. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 189, 20-25.
- Owens MJ, Nemeroff CB. 1993. The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies. *Ciba Foundation symposium*, 172:296-308; discussion 308-16.
- Owens DF, Boyce LH, Davis MBE, Kriegstein AR. 1996. Excitatory GABA responses in embryonic and neonatal cortical slices demonstrated by gramicidin perforated-patch recordings and calcium imaging. *Journal of Neuroscience*, 16:6414-6423.
- Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. 2004. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *International Clinical Psychopharmacology*, 19:89-95.
- Pace TW, Hu F, Miller AH. 2007. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain, behavior and immunity*, 21(1):9-19.
- Pantazopoulos H, Stone D, Walsh J, Benes FM. 2004. Differences in the cellular distribution of D1 receptor mRNA in the hippocampus of bipolars and schizophrenics. *Synapse*, 54:147-155.
- Pariante CM, Miller AH. 2001. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry*, 49(5):391-404.
- Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, Reilly-Harrington NA, Sachs GS, Thase ME.

2006. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*, 163:217-224.
- Perugi G, Toni C, Akiskal HS. 1999. Anxious-bipolar comorbidity. diagnostic and treatment challenges. *The Psychiatric clinics of North America*, 22(3), 565-83, viii.
- Phillips ML. 2003. Understanding the neurobiology of emotion perception: Implications for psychiatry. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 182, 190-192.
- Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. 2003. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biological psychiatry*, 54(5), 515-528.
- Pliszka SR. 2004. Neurociência para o clínico de saúde mental. Porto Alegre: ARTMED.
- Post RM. 2007. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31(6):858-73
- Post RM, Denikoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, Rush AJ, Keck PE Jr, McElroy SL, Luckenbaugh DA, Pollio C, Kupka R, Nolen WA. 2003. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64:680-690.
- Post RM, Ballenger JC, Uhde TW, Smith C, Rubinow DR, Bunney WE Jr. 1982. Effect of carbamazepine on cyclic nucleotides in CSF of patients with affective illness. *Biological Psychiatry*, 9:1037-1045.
- Raison CL, Miller AH. 2003. Depression in cancer: new developments regarding diagnosis and treatment. *Biological Psychiatry*, 54(3): 283-94.
- Rajkowska G. 2003. Depression: what we can learn from postmortem studies? *Neuroscientist*, 9:273-84.

- Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. 2001. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 49:741-752.
- Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, Wagh UV, Debsikdar VB, Mahadik SP. 2003. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Research*, 121:109-22.
- Rantamäki T, Knuutila JEA, Hokkanen ME, Castrén E. 2006. The effects of acute and long-term lithium treatments on TrkB neurotrophin receptor activation in the mouse hippocampus and anterior cingulate cortex. *Neuropharmacology*, 50:421-427.
- Reiriz J, Holm PC, Alberch J, Arenas E. 2002. BMP-2 and cAMP elevation confer locus coeruleus neurons responsiveness to multiple neurotrophic factors. *Journal of Neurobiology*, 50:291-3047
- Reynolds JD, Brien JF. 1992. Ontogeny of glutamate and γ -aminobutyric acid in the hippocampus of the guinea pig. *Journal of Developmental Physiology*, 18:243:252.
- Rosa AR, Frey BN, Andreazza AC, Cereser KM, Cunha AB, Quevedo J, Santin A, Gottfried C, Gonçalves CA, Vieta E, Kapczinski F. 2006. Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunoreactivity during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder. *Neuroscience letters*, 407(2), 146-150.
- Rosoklija G, Toomayan G, Ellis SP, Keilp A, Mann JJ, Latov N, Hays AP, Dwork AJ. 2000. Structural abnormalities of subiculum dendrites in subjects with schizophrenia and mood disorders: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, 57:349-356.
- Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Hauser J. 2006. Illness-specific association of val66met BDNF polymorphism with performance on Wisconsin Card Sorting Test in bipolar mood disorder. *Molecular Psychiatry*, 11(2):122-124.
- Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E, Sairanen M, MacDonald E, Agerman K,

- Haapasalo A, Nawa H, Aloyz R, Ernfors P, Castren E. 2003. Activation of the TrkB Neurotrophin Receptor Is Induced by Antidepressant Drugs and Is Required for Antidepressant-Induced Behavioral Effects. *The Journal of Neuroscience*, 23:349 – 357.
- Sasson Y, Chopra M, Harrari E, Amitai K, Zohar J. 2003. Bipolar comorbidity: From diagnostic dilemmas to therapeutic challenge. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 6(2), 139-144.
- Scarpa M, Rigo A, Viglino P, Bracco F, Battistin L. 1987. Age dependence of the level of the enzymes involved in the protection against active oxygen species in the rat brain. *Proceedings of the Society for the Experimental Biology and Medicine*, 185(2):129-33.
- Schildkraut JJ. 1965. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, 122:509-522.
- Schinder AF, Poo M. 2000. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends Neuroscience*, 23: 639-645.
- Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK. 2008. Cellular Plasticity Cascades in the Pathophysiology and Treatment of Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 33:110-133.
- Schnell L, Schneider R, Kolbeck R, Barde YA, Schwab ME. 1994. Neurotrophin-3 enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion. *Nature*, 367:171-173.
- Schramm A, Schulte JH, Astrahantseff K, Apostolov O, Limpt V van, Sieverts H, Kuhfittig-Kulle S, Pfeiffer P, Versteeg R, Eggert A. 2005. Biological Effects of TrKA and TrKB receptor signaling in neuroblastoma. *Cancer Letters*, 228:143-153.
- Schule C, Zill P, Baghai TC, Eser D, Zwanzger P, Wenig N, Rupprecht R, Bondy B. 2006. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and dexamethasone/CRH

test results in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, 31(8), 1019-1025.

Schuman EM. Neurotrophin regulation of synaptic transmission. 1999. *Current Opinion in Neurobiology*, 9:105-109.

Shaltiel G, Chen G, Manji HK. 2006. Neurotrophic Signaling Cascades in the Pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Current Opinion in Pharmacology*, 7(1):22-6.

Shao L, Young LT, Wang JF. 2005. Chronic treatment with mood stabilizers lithium and valproate prevents excitotoxicity by inhibiting oxidative stress in rat cerebral cortical cells. *Biological Psychiatry*, 58:879-884.

Shibuya-Tayoshi S, Tsuchiya K, Seki Y, Arai T, Kasahara T. 2005. Presenile dementia mimicking Pick's disease: an autopsy case of localized amygdala degeneration with character change and emotional disorder. *Neuropathology*, 25(3):235-40.

Shimazu K, Zhao M, Sakata K, Akbarian S, Bates B, Jaenisch R, Lu B. 2006 NT-3 facilitates hippocampal plasticity and learning and memory by regulating neurogenesis. *Learning and Memory*, 3(3):307-315.

Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M. 2003. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry*, 54(1):70-5.

Shimoke K, Utsumi T, Kishi S, Nishimura M, Sasaya H, Kudo M, Ikeuchi T. 2004. Prevention of endoplasmic reticulum stress-induced cell death by brain-derived neurotrophic factor in cultured cerebral cortical neurons. *Brain Research*, 1028 (1): 105-11.

Simon NM, Zalta AK, Otto MW, Ostacher MJ, Fischmann D, Chow CW, *et al.* 2006. The association of comorbid anxiety disorders with suicide attempts and suicidal ideation in outpatients with bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, 41(3-4):255-64.

- Sjöberg AP, Trouw LA, McGrath FDG, Hack CE, Blom AM. 2006. Regulation of complement activation by C-reactive protein: targeting of the inhibitory activity of C4b-Binding Protein. *The Journal of Immunology*, 176: 7612-7620.
- Sklar P, Gabriel SB, Mc Innis MG, Benett P, Lim YM, Tsan G, Schaffner S, Kirov G, Jones I, Owen M, Craddock N, DePaulo JR, Lander ES. 2002. Family based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. *Molecular Psychiatry*, 7:579–593.
- Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. 1995. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 15(3 Pt 1), 1768-1777.
- Spiliotaki M, Salpeas V, Malitas P, Alevizos V, Moutsatsou P. 2006. Altered glucocorticoid receptor signaling cascade in lymphocytes of bipolar disorder patients. *Psychoneuroendocrinology*, 31(6):748-60.
- Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B. 1997. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychological medicine*, 27(4), 951-959.
- Stork C, Renshaw PF. 2005. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Molecular psychiatry*, 10(10):900-19.
- Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. 2005. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry*, 10:105-116.
- Strauss J, Barr CL, George CJ, King N, Shaikh S, Devlin B, Kovacs M, Kennedy JL. 2004. Association study of brain-derived neurotrophic factor in adults with a history of childhood onset mood disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 131(1):16-19.

- Suarez EC. 2004. C-reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. *Psychosomatic medicine*, 66(5):684-91.
- Sundram S, Joyce PR, Kennedy MA. 2003. Schizophrenia and bipolar affective disorder: perspectives for the development of therapeutics. *Current Molecular Medicine*, 3 (5):393-407.
- Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, Robinson D, Gunduz-Bruce H, Sevy S, Ashtari M, Napolitano B, Bilder RM, Kane JM, Goldman D, Malhotra AK. 2005. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Molecular psychiatry*, 10(7), 631-636.
- Takebayashi M, Hisaoka K, Nishida A, Tsuchioka M, Miyoshi I, Kozuru T, Hikasa S, Okamoto Y, Shinno H, Morinobu S. 2006. Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9:607-612.
- Takuma K, Baba A, Matsuda T. 2004. Astrocyte Apoptosis: implications for neuroprotection. *Progress In Neurobiology*, 72(2):111-127.
- The WHOQOL group. The world health organization quality of life assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties. 1998a. *Social science & medicine* (1982), 46(12), 1569-1585.
- The WHOQOL group. Development of the world health organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. 1998b. *Psychological medicine*, 28(3), 551-558.
- Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. 2007. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, (434):17-26.
- Tsai SY, Chen KP, Yang YY, Chen CC, Lee JC, Singh VK, Leu SJ. 1999. Activation of indices of cell-mediated immunity in bipolar mania. *Biological Psychiatry*, 45(8):989-94.

- Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. 2003. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology*, 170(4):429-33.
- Twiss JL, Chang JH, Schanen NC. 2006. Pathophysiological mechanisms for actions of the neurotrophins. *Brain Pathology*, 16(4):320-332.
- Urfer R, Tsoulfas P, Soppet D, Escandon E, Parada LF, Presta LG. 1994. The binding epitopes of neurotrophin-3 to its receptors trkC and gp75 and the design of a multifunctional human neurotrophin. *Embo Journal*, 13:5896-5909.
- Vieira RM, Gauer GJ. 2003. Posttraumatic stress disorder and bipolar mood disorder. [Transtorno de estresse pos-traumatico e transtorno de humor bipolar] *Revista brasileira de psiquiatria*, 25 Suppl 1, 55-61.
- Vieta E, Colom F, Martinez Aran A. Trastorno bipolar. En M. Roca (ed). *Trastornos del Humor*. Madrid: Panamericana 1999, 493-540.
- Vogel M, Pfeifer S, Schaub RT, Grabe HJ, Barnow S, Freyberger HJ, Cascorbi I. 2004. Decreased levels of dopamine D3 receptor mRNA in schizophrenic and bipolar patients. *Neuropsychobiology*, 50:305-310.
- Wada A, Yokoo H, Yanagita T, Kobayashi H. 2005. Lithium: potential therapeutics against acute brain injuries and chronic neurodegenerative diseases. *Journal of Pharmacological Sciences*, 99:307-321.
- Wadee AA, Kuschke RH, Wood LA, Berk M, Ichim L, Maes M. 2002. Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. *Human Psychopharmacology*, 17(4):175-9.
- Walz JC, Andreazza AC, Frey BN, Cacilhas AA, Ceresér KM, Cunha AB, Weyne F, Stertz L, Santin A, Gonçalves CA, Kapczinski F. 2007. Serum neurotrophin-3 is increased during manic and depressive episodes in bipolar disorder. *Neuroscience letters*,

415(1):87-9.

- Walz R, Lenz G, Roesler R, Vianna MMR, Marins V, Brentani R, Rodnight R, Izquierdo I. 2000. Time-dependent enhancement of inhibitory avoidance retention and MAPK activation by post-training infusion of nerve growth factor into CA1 region of hippocampus of adult rats. *European Journal of Neuroscience*, 12:2185-2189.
- Warner-Schmidt JL, Duman RS. 2006. Hippocampal neurogenesis: Opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*, 16(3), 239-249.
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. 1996. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Journal of American Medical Association*, 276:293-299.
- Williams RS, Cheng L, Mudge AW, Harwood AJ. 2002. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature*, 417:292-295.
- Yatham LN, Liddle PF, Shiah IS, Lam RW, Ngan E, Scarrow G, Imperial M, Stoessl J, Sossi V, Ruth TJ. 2002. PET study of [¹⁸F]6-fluoro-L-dopa uptake in neuroleptic- and mood-stabilizer-naive first-episode nonpsychotic mania: effects of treatment with divalproex sodium. *American Journal of Psychiatry*, 159:768-774.
- Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young LT, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M, Gorman CP. 2005. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disorders*, 7(Suppl. 3):5-69.
- Yoshida H. 2007. ER stress and diseases. *FEBS Journal*, 274(3):630-58.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. 1978. A rating scale for mania: reliability,

- validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133: 429-435.
- Young AH. 2006. Antiglucocorticoid treatments for depression. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 40(5):402-5.
- Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Killgore WD, Baird AA, Young AD. 2000. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar disorders*, 2(3 Pt 2), 237-248.
- Zarate CA Jr, Du J, Quiroz J, Gray NA, Denicoff KD, Singh J, Charney DS, Manji HK. 2003. Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system. *Annals of the New York Academy Sciences*, Nov;1003: 273-91
- Zarate CA Jr, Singh J, Manji HK. 2006. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 59:1006-1120.
- Zetterstrom TS, Pei Q, Grahame-Smith DG. 1998. Repeated electroconvulsive shock extends the duration of enhanced gene expression for BDNF in rat brain compared with a single administration. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 1;57(1):106-10.
- Zhang HT, Li LY, Zou XL, Song XB, Hu YL, Feng ZT, Wang TTH. 2006. The immunohistochemical distribution of NGF, BDNF, NT-3, NT-4 in the brains of adult Rhesus monkeys. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 9:1-66.
- Zorrilla EP, Luborski L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, McCorkle R, Seligman DA, Schmidt K. 2001. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behavior Immunity*, 15: 199-226.
- Zuccato C, Cattaneo E. 2007. Role of brain-derived neurotrophic factor in Huntington's disease. *Progress in Neurobiology*, 81(5-6):294-330.