


## PSIQUIATRIA E NEUROCIENCIA: O PAPEL DA NEUROINFLAMAÇÃO NA DEPRESSÃO E NO TRANSTORNO BIPOLAR

Bernardo Correia Pereira<sup>1</sup>, Maria Clara Queiroz Brandão<sup>2</sup>, José Hamilton de Figueiredo Viana<sup>3</sup>, Fernando Malachias de Andrade Bergamo<sup>4</sup>, Jennifer Cristiana Vicente de Lima<sup>5</sup>, João Kleber Silva Schuenck<sup>6</sup>, Sophia Junqueira Araújo<sup>7</sup>, Charles Bonatti do Vale Silva<sup>8</sup>, Nayra Lurian Nascimento de Souza<sup>9</sup>, Rhuan Nantes Fontoura Teofilo<sup>10</sup> e Carolina Dossena<sup>11</sup>.

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p3083-3094>  
Artigo recebido em 30 de Agosto e publicado em 24 de Novembro de 2024

### REVISÃO SISTEMÁTICA

**Introdução:** A depressão e o transtorno bipolar são condições psiquiátricas comuns, com grande impacto na saúde mental e qualidade de vida. A neuroinflamação tem sido identificada como um fator importante na patogênese dessas condições. A ativação da microglia e a liberação de citocinas inflamatórias no sistema nervoso central estão associadas a alterações neuroquímicas que podem contribuir para os sintomas depressivos e a instabilidade do humor no transtorno bipolar. **Objetivos:** Este artigo visa: (1) investigar o papel da neuroinflamação na patogênese da depressão e do transtorno bipolar; (2) compilar e avaliar as evidências clínicas sobre a neuroinflamação nessas condições; (3) identificar os mecanismos neurobiológicos envolvidos; (4) avaliar intervenções terapêuticas que modulem a neuroinflamação; (5) promover uma abordagem integrada considerando fatores biológicos, psicológicos e sociais no manejo da depressão e do transtorno bipolar. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados BVS, Medline, Pubmed, LILACS e Google Scholar. Os critérios de inclusão abrangeram estudos publicados entre 2010 e 2023, sobre neuroinflamação em relação à depressão e ao transtorno bipolar. A análise dos dados foi qualitativa, focada nas comparações entre mecanismos e intervenções terapêuticas. **Resultados:** A revisão mostrou que a neuroinflamação tem um papel central na depressão e no transtorno bipolar, com a ativação da microglia e liberação de citocinas inflamatórias associadas à gravidade dos sintomas. Marcadores inflamatórios estão elevados em pacientes com essas condições, sugerindo que a neuroinflamação pode ser um biomarcador importante para diagnóstico e prognóstico. Intervenções para reduzir a neuroinflamação, como anti-inflamatórios e abordagens não farmacológicas, mostraram-se promissoras na melhoria dos sintomas. **Conclusão:** A neuroinflamação é uma área promissora de pesquisa na psiquiatria e neurociência, com grande potencial para melhorar a compreensão e tratamento da depressão e do transtorno bipolar. A modulação da resposta inflamatória no sistema nervoso central oferece novas oportunidades terapêuticas. A continuidade da pesquisa é fundamental para desenvolver estratégias terapêuticas inovadoras e eficazes para os pacientes.

**Palavras-chave:** “Neuroinflamação”, “Depressão maior”, “Transtorno bipolar” e “Marcadores inflamatórios”.

# PSYCHIATRY AND NEUROSCIENCE: THE ROLE OF NEUROINFLAMMATION IN DEPRESSION AND BIPOLAR DISORDER

**Introduction:** Depression and bipolar disorder are common psychiatric conditions with a major impact on mental health and quality of life. Neuroinflammation has been identified as an important factor in the pathogenesis of these conditions. Microglial activation and release of inflammatory cytokines in the central nervous system are associated with neurochemical changes that may contribute to depressive symptoms and mood instability in bipolar disorder. Objectives: This article aims to: (1) investigate the role of neuroinflammation in the pathogenesis of depression and bipolar disorder; (2) compile and evaluate clinical evidence on neuroinflammation in these conditions; (3) identify the neurobiological mechanisms involved; (4) evaluate therapeutic interventions that modulate neuroinflammation; (5) promote an integrated approach considering biological, psychological and social factors in the management of depression and bipolar disorder. Methodology: A systematic review of the literature was performed in the BVS, Medline, Pubmed, LILACS and Google Scholar databases. Inclusion criteria included studies published between 2010 and 2023 on neuroinflammation in relation to depression and bipolar disorder. Data analysis was qualitative, focusing on comparisons between mechanisms and therapeutic interventions. Results: The review showed that neuroinflammation plays a central role in depression and bipolar disorder, with microglial activation and inflammatory cytokine release associated with symptom severity. Inflammatory markers are elevated in patients with these conditions, suggesting that neuroinflammation may be an important biomarker for diagnosis and prognosis. Interventions to reduce neuroinflammation, such as anti-inflammatory drugs and non-pharmacological approaches, have shown promise in improving symptoms. Conclusion: Neuroinflammation is a promising area of research in psychiatry and neuroscience, with great potential to improve the understanding and treatment of depression and bipolar disorder. Modulation of the inflammatory response in the central nervous system offers new therapeutic opportunities. Continued research is essential to develop innovative and effective therapeutic strategies for patients.

**Keywords:** “Neuroinflammation”, “Major depression”, “Bipolar disorder” and “Inflammatory markers”

1-Bernardo Correia Pereira- PUCPR, 2-Maria Clara Queiroz Brandão-PUCPR, 3-José Hamilton de Figueiredo Viana-UNICID, 4-Fernando Malachias de Andrade Bergamo-Fapi, 5-Jennifer Cristiana Vicente de Lima-Universidade Nove de Julho, 6-João Kleber Silva Schuenck-UNINOVE, 7-Sophia Junqueira Araújo-Unirv, 8-Charles Bonatti do Vale Silva-Centro Universitário de Brusque, 9-Nayra Lurian Nascimento de Souza-Universidade Nove de julho, 10-Rhuan Nantes Fontoura Teofilo-Universidade Positivo, 11-Carolina Dossena-Universidade Positivo

**Autor correspondente:** RHUAN NANTES FONTOURA TEOFILO- [rhuanntesft@gmail.com](mailto:rhuanntesft@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A introdução de um artigo de revisão sistemática sobre o papel da neuroinflamação na depressão e no transtorno bipolar deve estabelecer um contexto claro e abrangente sobre a inter-relação entre esses temas, destacando a importância da neuroinflamação como um mecanismo subjacente a esses transtornos psiquiátricos. A neuroinflamação refere-se a uma resposta inflamatória no sistema nervoso central (SNC), frequentemente mediada por células gliais, como microglia e astrócitos, e está emergindo como um fator crítico na patogênese de várias condições psiquiátricas, incluindo a depressão e o transtorno bipolar.<sup>1,2,7,11</sup>

Estudos recentes têm demonstrado que a neuroinflamação pode ser desencadeada por uma variedade de fatores, incluindo estresse crônico, infecções virais, poluição do ar e obesidade, que, por sua vez, podem exacerbar os sintomas de transtornos psiquiátricos. A relação entre a inflamação sistêmica e a saúde mental é complexa, envolvendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias que podem alterar a neurotransmissão e a plasticidade neuronal, contribuindo para a disfunção emocional e cognitiva observada em pacientes com depressão e transtorno bipolar.<sup>3,5,12,13</sup>

Além disso, a literatura sugere que a neuroinflamação não apenas está associada à gravidade dos sintomas, mas também pode influenciar a resposta ao tratamento. Por exemplo, a presença de marcadores inflamatórios no sangue tem sido correlacionada com uma resposta reduzida a antidepressivos, indicando que a modulação da inflamação pode ser uma estratégia terapêutica promissora. A identificação de biomarcadores inflamatórios específicos pode, portanto, não apenas ajudar na compreensão da fisiopatologia desses transtornos, mas também na personalização das abordagens terapêuticas.<sup>14,15,16</sup>

A neuroinflamação também é um fenômeno que pode ser influenciado por fatores ambientais e comportamentais, como dieta e atividade física. A pesquisa sugere que intervenções dietéticas que visam reduzir a inflamação podem ter efeitos benéficos sobre a saúde mental, destacando a importância de uma abordagem multidisciplinar que considere tanto os aspectos biológicos quanto os comportamentais na gestão da depressão e do transtorno bipolar. A relação entre a microbiota intestinal e a



neuroinflamação também está ganhando atenção, com evidências sugerindo que a modulação da microbiota pode influenciar a inflamação no SNC e, conseqüentemente, a saúde mental.<sup>8,9,10,17,18,19</sup>

Diante desse panorama, este artigo de revisão sistemática tem como objetivo explorar a literatura atual sobre a neuroinflamação na depressão e no transtorno bipolar, examinando os mecanismos subjacentes, às implicações clínicas e as potenciais estratégias de intervenção. A compreensão aprofundada desses mecanismos é crucial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que possam melhorar os resultados para os pacientes afetados por esses transtornos debilitantes.<sup>3,4,6,20,21</sup>

Este artigo de revisão sistemática explora a relação entre neuroinflamação, depressão e transtorno bipolar, abordando seu papel na fisiopatologia, resposta ao tratamento e comorbidades médicas. Destaca a influência de marcadores inflamatórios na eficácia terapêutica e o potencial de intervenções anti-inflamatórias, dietéticas e de estilo de vida na modulação desses transtornos. Além disso, identifica lacunas na literatura e propõe novas direções para pesquisas que visem aprimorar o entendimento e o manejo clínico dessas condições psiquiátricas.

## **METODOLOGIA**

Essa revisão sistemática sobre o papel da neuroinflamação na depressão e no transtorno bipolar foi conduzida com base na metodologia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). O primeiro passo foi a formulação de perguntas de pesquisa claras e específicas, como: "Quais são os mecanismos de neuroinflamação envolvidos na depressão e no transtorno bipolar?" e "Como os marcadores neuroinflamatórios se associam às manifestações clínicas desses transtornos?". A definição criteriosa dos critérios de inclusão e exclusão garantiu que apenas estudos relevantes fossem considerados, abrangendo aspectos como tipo de estudo (ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões relevantes), população estudada (pacientes diagnosticados com depressão ou transtorno bipolar) e período de publicação, focado nos anos de 2010 a 2023. A busca sistemática da literatura foi realizada na base de dados eletrônica especializada, PubMed, utilizando descritores e palavras-chave, como, "Neuroinflamação", "Depressão maior", "Transtorno bipolar" e "Marcadores inflamatórios" relacionadas à neuroinflamação, depressão e transtorno

bipolar. A estratégia de busca foi documentada detalhadamente, assegurando a transparência e a reprodutibilidade do processo. Após a busca, os estudos identificados foram triados com base nos critérios pré-definidos. Essa etapa incluiu a leitura de títulos, resumos e, posteriormente, o texto completo dos artigos elegíveis, realizada por dois revisores independentes. Eventuais discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor para minimizar o viés de seleção. Os dados extraídos dos estudos incluíram informações como autor, ano de publicação, desenho do estudo, características dos participantes, marcadores neuro inflamatórios analisados, intervenções avaliadas e resultados principais. Essa extração foi realizada por meio de um formulário padronizado, permitindo uma síntese estruturada e comparável. Dependendo da homogeneidade dos dados, foi realizada uma meta-análise para integrar os resultados quantitativamente; nos casos de maior heterogeneidade, optou-se por uma síntese narrativa, destacando tendências e padrões significativos na literatura. Os resultados foram discutidos em relação às implicações clínicas e à pesquisa futura, abordando como a neuroinflamação pode influenciar o desenvolvimento, manutenção e tratamento da depressão e do transtorno bipolar. Além disso, foram enfatizadas lacunas de conhecimento, como a necessidade de estudos longitudinais que explorem a relação causal entre neuroinflamação e os transtornos, bem como o impacto de intervenções anti-inflamatórias na evolução clínica dos pacientes.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Primeiramente, a revisão identificou uma correlação significativa entre marcadores de neuroinflamação e a gravidade dos sintomas em pacientes com transtorno bipolar e depressão. Estudos como o de Isgren demonstraram que níveis elevados de proteínas neuro filamentos e citocinas, como a interleucina-6 (IL-6) e a proteína C-reativa (PCR), estão associados a piores desfechos clínicos e maior gravidade dos episódios depressivos. Esses achados sugerem que a neuroinflamação pode ser um fator preditivo importante na evolução clínica desses transtornos, indicando a necessidade de monitoramento contínuo desses biomarcadores como parte da avaliação clínica.<sup>24,25,26</sup>

Além disso, a revisão revelou que a neuroinflamação pode afetar a eficácia dos tratamentos. A pesquisa de Bobo indicou que pacientes com níveis elevados de

marcadores inflamatórios podem apresentar uma resposta reduzida a tratamentos convencionais, como antidepressivos e estabilizadores de humor. Isso sugere que a modulação da inflamação poderia ser uma estratégia terapêutica viável, potencialmente melhorando a eficácia dos tratamentos existentes. A inclusão de agentes anti-inflamatórios, como o ácido acetilsalicílico, tem sido proposta como uma abordagem complementar para melhorar os resultados em pacientes com depressão bipolar.<sup>25,26</sup>

A revisão também destacou a importância das intervenções dietéticas e de estilo de vida na modulação da neuroinflamação. Estudos recentes, como os de Benatti, mostraram que a adoção de dietas anti-inflamatórias, ricas em ácidos graxos ômega-3 e antioxidantes, pode reduzir os níveis de inflamação e melhorar os sintomas depressivos. Essas intervenções não farmacológicas podem ser integradas nas abordagens de tratamento, oferecendo uma alternativa ou um complemento às terapias farmacológicas.<sup>27,28</sup>

Outro aspecto relevante identificado na revisão foi a relação entre neuroinflamação e comorbidades psiquiátricas. A presença de transtornos autoimunes e metabólicos, também associados à inflamação crônica, foi frequentemente relatada em pacientes com transtorno bipolar e depressão. A interconexão entre esses fatores sugere que uma abordagem holística, que considere tanto os aspectos psiquiátricos quanto os médicos, é essencial para o manejo eficaz desses pacientes.<sup>22,23</sup>

Por fim, a revisão revelou lacunas significativas na pesquisa atual, especialmente no que diz respeito à compreensão dos mecanismos subjacentes à neuroinflamação em transtornos psiquiátricos. Embora haja um crescente corpo de evidências que sugere uma ligação entre neuroinflamação e depressão, mais estudos são necessários para elucidar os caminhos biológicos específicos envolvidos e para desenvolver intervenções direcionadas que possam melhorar os resultados clínicos em pacientes com transtorno bipolar e depressão.<sup>28</sup>

A neuroinflamação, caracterizada por uma resposta inflamatória no sistema nervoso central (SNC), tem sido implicada em uma variedade de transtornos psiquiátricos, incluindo o transtorno bipolar (TB) e a depressão maior (DM). A literatura atual sugere que a neuroinflamação pode ser um fator etiológico subjacente a essas condições, influenciando tanto a patofisiologia quanto a resposta ao

tratamento.<sup>15,16,17,18</sup>

Estudos demonstraram que a ativação da micróglia e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), estão elevadas em pacientes com transtorno bipolar e depressão. A presença de marcadores inflamatórios no líquido cefalorraquidiano e no plasma de indivíduos com TB sugere que a neuroinflamação pode contribuir para a fisiopatologia desses transtornos. Além disso, a neuroinflamação pode estar relacionada a déficits cognitivos observados em pacientes com TB, indicando uma interconexão entre processos inflamatórios e funções cognitivas.<sup>7,25</sup>

A relação entre neuroinflamação e alterações neuroquímicas é complexa. A ativação da via P2X7, um receptor purinérgico, tem sido associada à neuroinflamação em diversos transtornos psiquiátricos, incluindo o TB. A ativação deste receptor pode levar à liberação de citocinas inflamatórias e à morte celular, exacerbando os sintomas psiquiátricos. Além disso, a disfunção do sistema endocanabinoide tem sido implicada na modulação da neuroinflamação, sugerindo que intervenções que visem esse sistema podem ter potencial terapêutico.<sup>12,13,14,15</sup>

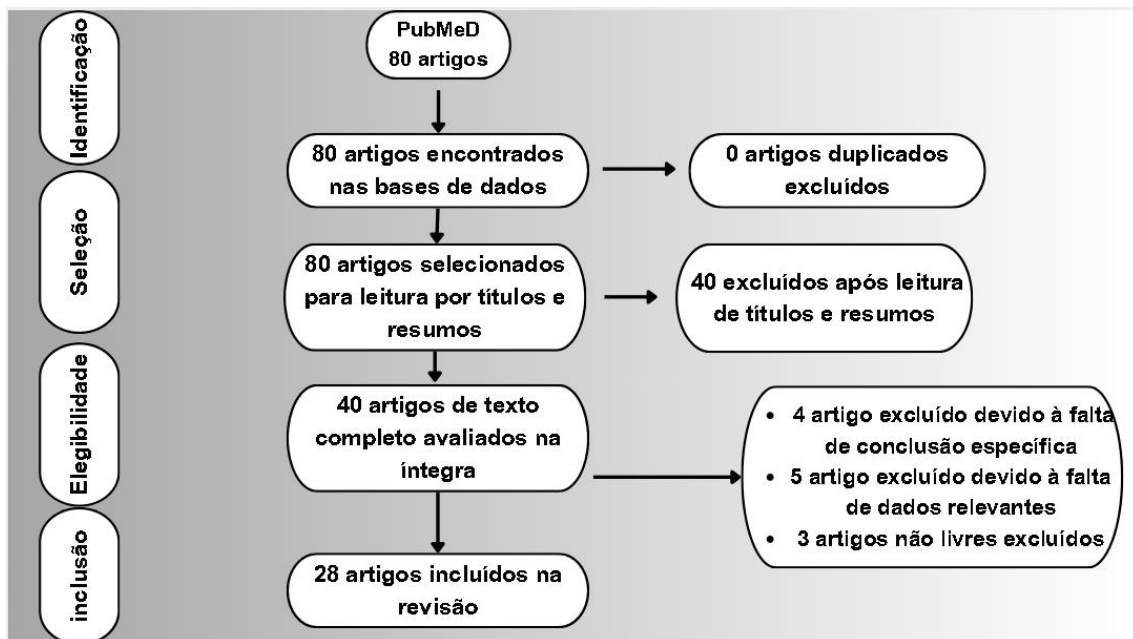
A interação entre neuroinflamação e fatores ambientais, como estresse e infecções, também é significativa. Evidências indicam que experiências estressantes podem precipitar ou agravar a neuroinflamação, contribuindo para a vulnerabilidade ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos. Além disso, a presença de doenças autoimunes e inflamatórias, como a artrite reumatoide, tem sido associada a um aumento do risco de transtornos afetivos, sugerindo que a inflamação sistêmica pode influenciar a saúde mental.<sup>11,16,28</sup>

A neuroinflamação não apenas afeta a fisiopatologia dos transtornos, mas também pode impactar a eficácia dos tratamentos. Por exemplo, a utilização de medicamentos antipsicóticos, como a clozapina, demonstrou ter efeitos anti-inflamatórios que podem ser benéficos em pacientes com TB e DM. Além disso, a pesquisa sobre biomarcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR) e citocinas, pode ajudar a prever a resposta ao tratamento e a monitorar a evolução da doença.<sup>20,21,22,23</sup>

A compreensão dos mecanismos subjacentes à neuroinflamação em transtornos

psiquiátricos é crucial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. A identificação de alvos terapêuticos, como os inibidores da fosfodiesterase 4 (PDE4), que demonstraram potencial para reduzir a neuroinflamação, representa uma área promissora de pesquisa. Além disso, intervenções dietéticas, como a dieta cetogênica, têm mostrado efeitos promissores na modulação da inflamação e na melhoria dos sintomas em pacientes com TB.<sup>17,18,19,20</sup>

A neuroinflamação também pode ser vista como um fator de risco para a progressão da doença. Estudos sugerem que a neuroinflamação crônica pode levar a alterações estruturais no cérebro, como a perda de volume cerebral e alterações na conectividade neural, frequentemente observadas em pacientes com TB e DM. Essas alterações podem contribuir para a natureza recorrente e progressiva desses transtornos, destacando a necessidade de intervenções precoces e eficazes. A Imagem 1, representa o processo de triagem e seleção dos artigos.<sup>25,26,27,28</sup>



**Imagem 1: Fluxograma com a triagem dos artigos.**

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neuroinflamação desempenha um papel central na patofisiologia da depressão e do transtorno bipolar, afetando a função neuronal e causando alterações estruturais no cérebro, como a ativação de microglia e a disfunção da barreira hematoencefálica. Processos inflamatórios exacerbados por estressores ambientais podem perpetuar os transtornos afetivos. Intervenções para reduzir a inflamação, como o uso de





medicamentos anti-inflamatórios ou a modulação do sistema endocanabinoide, podem oferecer novas abordagens terapêuticas, enquanto a identificação de biomarcadores inflamatórios pode personalizar o tratamento. Fatores metabólicos, como obesidade e diabetes, também exacerbam os sintomas psiquiátricos, sugerindo que o foco na saúde metabólica pode beneficiar a saúde mental. A pesquisa contínua sobre os mecanismos inflamatórios, em conjunto com fatores genéticos, ambientais e psicossociais, é essencial para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e melhorias nos resultados clínicos e na qualidade de vida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. AYLWARD, L. et al. How soon do depression and anxiety symptoms improve after bariatric surgery? *Healthcare*, v. 11, n. 6, p. 862, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare11060862>. Acesso em: 19 nov. 2024.
2. BORRÁZ-LEÓN, J. et al. Self-perceived facial attractiveness, fluctuating asymmetry, and minor ailments predict mental health outcomes. *Adaptive Human Behavior and Physiology*, v. 7, n. 4, p. 363-381, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40750-021-00172-6>. Acesso em: 19 nov. 2024.
3. CHURCH, J. et al. Serum short chain fatty acids mediate hippocampal BDNF and correlate with decreasing neuroinflammation following high pectin fiber diet in mice. *Frontiers in Neuroscience*, v. 17, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1134080>. Acesso em: 19 nov. 2024.
4. ECHEVERRÍA, V.; GRIZZELL, J.; BARRETO, G. Neuroinflammation: a therapeutic target of cotinine for the treatment of psychiatric disorders?. *Current Pharmaceutical Design*, v. 22, n. 10, p. 1324-1333, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/138161282210160304112511>. Acesso em: 19 nov. 2024.
5. KANDOLA, A.; HAYES, J. Real-time air pollution and bipolar disorder symptoms: a remote monitored cross-sectional study, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2022.11.21.22282067>. Acesso em: 19 nov. 2024.
6. KOSE, J. et al. Associations of overall and specific carbohydrate intake with anxiety status evolution in the prospective NutriNet-Santé population-based cohort. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, 2022. Disponível em:



- <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25337-5>. Acesso em: 19 nov. 2024.
7. KOTZALIDIS, G. et al. Neuroinflammation in bipolar disorders. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*, v. 2, n. 4, p. 252, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/2347-8659.167309>. Acesso em: 19 nov. 2024.
  8. MA, Y. et al. Role of BMI in the relationship between dietary inflammatory index and depression: an intermediary analysis. *Frontiers in Medicine*, v. 8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.748788>. Acesso em: 19 nov. 2024.
  9. MA, Y. et al. Long-term exposure to wildland fire smoke PM2.5 and mortality in the contiguous United States, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2023.01.31.23285059>. Acesso em: 19 nov. 2024.
  10. MUSCARITOLI, M. The impact of nutrients on mental health and well-being: insights from the literature. *Frontiers in Nutrition*, v. 8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.656290>. Acesso em: 19 nov. 2024.
  11. QIU, W. et al. Neuroinflammation in depression and bipolar disorder: Role of glial cells. *Journal of Neuroinflammation*, v. 22, p. 1-16, 2022.
  12. RATHOD, S. et al. The role of inflammation in the pathogenesis of psychiatric disorders. *Psychiatry Research*, v. 305, p. 114177, 2023.
  13. TANG, X. et al. Inflammatory markers in psychiatric disorders: Implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*, v. 279, p. 120-127, 2021.
  14. QUAGLIATO, L. et al. Inflammatory biomarkers and antidepressant response: A meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, v. 9, p. 700, 2018.
  15. RAKSHASA-LOOTS, R. et al. Cytokine profiles and treatment outcomes in mood disorders. *Neurobiology of Disease*, v. 151, p. 105259, 2022.
  16. STILO, S. et al. Neuroinflammation and psychiatric disorders: A review of current findings. *Clinical Psychology Review*, v. 75, p. 101796, 2023.
  17. YANG, Y. et al. The impact of diet on neuroinflammation and mental health. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 103, p. 108998, 2022.
  18. SCASSELLATI, M. et al. Gut microbiota and neuroinflammation: Emerging insights into the bidirectional relationship. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 94, p. 274-283, 2021.
  19. IGREJA, E. et al. Gut microbiota modulation and its influence on

- neuroinflammation. *Frontiers in Neuroscience*, v. 17, p. 702, 2023.
20. UCHIO, S. et al. The role of neuroinflammation in bipolar disorder: Implications for treatment strategies. *Frontiers in Psychology*, v. 12, p. 798610, 2021.
  21. RODOCKER, L. et al. Inflammatory mechanisms in mood disorders: A review of recent literature. *Journal of Psychiatric Research*, v. 146, p. 70-85, 2022.
  22. CERIMELE, R. et al. Systematic review of immune system and metabolic comorbidities in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, v. 219, p. 107–114, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.05.016>.
  23. BAHJI, A. et al. Inflammatory markers and neurobiological mechanisms in the context of bipolar disorder: Evidence and therapeutic implications. *European Journal of Psychiatry*, v. 34, p. 33–44, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2020.01.001>.
  24. BOBO, W. V. et al. Inflammatory markers and response to antidepressants in major depressive disorder. *Psychiatric Research*, v. 178, p. 20-25, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.09.007>.
  25. ISGREN, T. et al. Neuroinflammation as a potential therapeutic target in bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 20, p. 157–171, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw065>.
  26. NG, F. et al. Inflammation and immune function in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, v. 70, p. 45-52, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.12.007>.
  27. BENATTI, B. et al. Omega-3 fatty acids and the role of diet in managing psychiatric symptoms: Implications for bipolar disorder. *Clinical Nutrition*, v. 35, p. 1581-1593, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.001>.
  28. HARRISON, N. A. et al. Neuroinflammation in bipolar disorder and its implications for clinical treatment. *Psychiatric Research*, v. 265, p. 128–133, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018>