

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Neuronal Plasticity in Bipolar Disorder

Mariana Duarte Gomes

M

2022



Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Medicina

Neuronal Plasticity in Bipolar Disorder

Dissertação de Mestrado | Artigo de Revisão Bibliográfica

Estudante: Mariana Duarte Gomes

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Número mecanográfico: 201507982

Endereço eletrónico: mariana_gomes_20@hotmail.com

Orientadora: Doutora Liliana Correia de Castro

Assistente Hospitalar Graduada de Psiquiatria, Hospital de Magalhães Lemos EPE

Afiliação: Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar,
Universidade do Porto

Endereço: lilianacorreiadecastro@gmail.com

Neuronal Plasticity in Bipolar Disorder

Dissertação de Mestrado | Artigo de Revisão Bibliográfica

Porto, junho de 2022

Autor:

Assinado por: **Mariana Duarte Gomes**
Num. de Identificação: 14750464
Data: 2022.05.30 20:41:32+01'00'

(Mariana Duarte Gomes)



Orientadora:

Assinado por: **LILIANA CORREIA DE CASTRO**
Num. de Identificação: 11778923
Data: 2022.05.30 18:42:41 +0100

(Doutora Liliana Correia de Castro)



Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha orientadora, Doutora Liliana Castro, por não só ter aceitado ser minha orientadora, mas também pela sua disponibilidade e orientação na elaboração desta dissertação.

Agradecer também a todos os professores que me acompanharam desde o primeiro dia no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, especialmente àqueles/aquelas que contribuíram para fomentar o meu gosto pela medicina, em particular pelas áreas da Psiquiatria e Neurologia. Por fim, um enorme agradecimento aos meus familiares e amigos, pelo apoio incondicional ao longo deste percurso de seis anos.

Resumo

Introdução: A perturbação bipolar é uma perturbação afetiva crónica, caracterizada por períodos recorrentes de depressão alternados com períodos de elevação do humor. A neuroplasticidade cerebral consiste numa variedade de processos e mecanismos, que incluem a formação de novos neurónios e células da glia (neurogénese), bem como a formação ou alteração de conexões sinápticas entre redes neuronais já existentes. Cada vez mais estudos têm vindo a demonstrar a importância destes fenómenos, bem como alterações em fatores neurotróficos como o BDNF na perturbação bipolar.

Objetivos: Rever a literatura existente relativamente aos fenómenos de neuroplasticidade cerebral envolvidos na perturbação bipolar, tendo em consideração o seu impacto na fisiopatologia e etiologia da doença e consequente relação com os tratamentos atuais e potenciais tratamentos e investigações futuras.

Metodologia: Análise de artigos de investigação selecionados das bases de dados PubMed e Science Direct, com data de publicação entre 2011 e 2021, incluindo os termos MeSH “Neuronal Plasticity”, “Bipolar disorder”, “Neurogenesis” e “Brain-derived neurotrophic factor”. Foram incluídos artigos na língua inglesa e portuguesa, seguindo a metodologia PRISMA.

Desenvolvimento: A etiologia e fisiopatologia da perturbação bipolar ainda não foi completamente esclarecida, sendo que parece existir uma interação de fatores genéticos e ambientais que se repercutem ao nível da plasticidade neuronal. Por um lado, temos as alterações genéticas, onde já foram identificados alguns dos genes correlacionados com processos de neurogénese e plasticidade sináptica, como é o caso da proteína Homer 1, do gene MKLN1 e das alterações de metilação de ADN.

Por outro lado, têm sido também encontradas fortes correlações com proteínas implicadas nas vias de sinalização celular, onde se destacam as vias da *cAMP response element-binding protein*, da Akt-mTOR e da relina. As alterações dos níveis de BDNF parecem estar diretamente relacionadas com a atividade da doença e neuroprogressão, podendo ser um potencial biomarcador desta patologia.

Ao nível do tratamento, é de salientar o papel do lítio, que exerce vários efeitos sobre fatores neurotróficos e neurotransmissores, demonstrando reverter as alterações ao nível da plasticidade neuronal em pacientes com perturbação bipolar.

A atividade física e a dieta têm também uma influência importante na saúde e plasticidade do sistema nervoso, afetando eventos moleculares relacionados com o metabolismo energético e a plasticidade sináptica, pelo que podem contribuir como terapêutica adjuvante para a perturbação bipolar.

Conclusão: A plasticidade neuronal parece estar diretamente correlacionada com os mecanismos fisiopatológicos da perturbação bipolar. Contudo, os resultados destes estudos são muito controversos, no que toca aos fatores implicados, nomeadamente ação do BDNF como potencial biomarcador desta doença. Assim, são necessários novos estudos com vista a uma melhor compreensão de todos estes mecanismos, com o consequente desenvolvimento de novos e melhores tratamentos.

Palavras-Chave: Plasticidade Neuronal; Perturbação Bipolar; Neurogénese; Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

Abstract

Introduction: Bipolar disorder is a chronic affective disorder characterized by recurrent periods of depression alternating with periods of high mood. Brain neuroplasticity consists of a variety of processes and mechanisms, which include the formation of new neurons and glial cells (neurogenesis), as well as the formation or alteration of synaptic connections between existing neuronal networks. More and more studies have shown that biomarkers such as BDNF are altered in psychiatric pathologies, one of which is bipolar disorder.

Objectives: Review the existing literature about brain neuroplasticity mechanisms in bipolar disorder, considering its impact on the pathophysiology and etiology of the disease and its consequent relationship with current treatments, potential treatments, and future investigations.

Methodology: Analysis of selected research articles from PubMed and Science Direct databases, with a publication date between 2011 and 2021, including the MeSH terms “Neuronal Plasticity”, “Bipolar disorder”, “Neurogenesis” and “Brain-derived neurotrophic factor”. Only articles written in English and Portuguese were considered, following the PRISMA methodology.

Development: The etiology and pathophysiology of bipolar disorder have not yet been fully understood, and there seems to be an interaction of genetic and environmental factors that affect neuronal plasticity. On the one hand, from the genetic alterations already identified, some of the genes are correlated with neurogenesis and synaptic plasticity processes, such as the Homer 1 protein, the MKLN1 gene and ADN methylation alterations.

On the other hand, strong correlations have also been found with proteins involved in cell signaling pathways, in which the cAMP response element-binding protein, Akt-mTOR and reelin pathways are especially important. Changes in BDNF levels seem to be directly related to disease activity and neuroprogression and may be a potential biomarker of this pathology.

In terms of treatment, the role of lithium should be highlighted, which exerts several effects on neurotrophic factors and neurotransmitters, demonstrating to reverse changes in neuronal plasticity in patients with bipolar disorder.

Physical activity and diet also have an important influence on the health and plasticity of the nervous system, affecting molecular events related to energy metabolism and synaptic plasticity, so it can contribute as adjuvant therapy for bipolar disorder.

Conclusion: Neuronal plasticity appears to be directly correlated with the pathophysiological mechanisms of bipolar disorder. Nevertheless, the results of these studies are very controversial, regarding the factors involved, namely the action of BDNF as a potential biomarker of this disease. Therefore, further studies are needed to better understand all these mechanisms, with the consequent development of new and better treatments.

Keywords: Neuronal Plasticity; Bipolar Disorder; Neurogenesis; Brain-derived neurotrophic factor.

Lista de Abreviaturas

AD	<i>Axial diffusivity</i> (Difusividade axial)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AF	Anisotropia Fracionada
AKT	<i>Protein kinase B (PKB)</i> (Proteína Quinase B)
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> (Fator neurotrófico derivado do cérebro)
CCA	Córtex cingulado anterior
CPFDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
CREB	<i>cAMP response element-binding protein</i>
CT	Córtex do lobo temporal
d-AMPH	<i>Dextroamphetamine</i> (Dextroanfetamina)
DHA	<i>Docosahexaenoic acid</i> (Ácido docosahexaenóico)
DTI	<i>Diffusion tensor imaging</i> (Imagem por Tensor de Difusão)
FGF-2	<i>Basic fibroblast growth factor</i> (Fator de crescimento Fibroblástico Básico)
GC	Giro cingulado
GDNF	<i>Glial-derived neurotrophic factor</i> (Fator neurotrófico derivado da glia)
GFID	Giro frontal inferior direito
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i> (Análogos Peptídeo semelhante a Glucagon 1)
GSK3 β	<i>Glycogen synthase kinase 3 beta</i> (Glicogénio Sintase Quinase-3 Beta)
HIF-1	<i>Hypoxia-inducible factor-1</i> (Fator 1 induzível por hipoxia)
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i> (Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1)
LTD	<i>Long-term depression</i> (Depressão de longa duração)
LTP	<i>Long-term potentiation</i> (Potenciação de longa duração)
MD	<i>Mean diffusivity</i> (Difusividade média)
miARN	Micro-ácido ribonucleico
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NGF	<i>Nerve growth factor</i> (Fator de crescimento nervoso)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NO	<i>Nitric oxide</i> (Óxido nítrico)
PB	Perturbação Bipolar
PDM	Perturbação Depressiva Major
RD	<i>Radial diffusivity</i> (Difusividade radial)
RM	Ressonância Magnética
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (Fator de Crescimento Endotelial Vascular)

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iv
Lista de Abreviaturas.....	vi
Índice	vii
Lista de Tabelas	viii
Introdução.....	1
Objetivos	2
Metodologia.....	2
Desenvolvimento	3
1. Etiologia e fisiopatologia da perturbação bipolar e a plasticidade neuronal	3
1.1. Alterações neuroimagiológicas observadas na PB.....	3
1.2. Vias de sinalização celular	7
1.3. Alterações genéticas associadas a plasticidade neuronal na PB.....	9
1.4. Importância do BDNF na plasticidade neuronal associada à perturbação bipolar .	13
1.5. Outros Fatores Neurotróficos	16
1.6. MicroARN como biomarcador da PB.....	18
2. Tratamento farmacológico na PB e mecanismos de plasticidade neuronal.....	20
2.1. Lítio	20
2.2. Outros fármacos.....	25
3. Tratamento não farmacológico na PB e mecanismos de plasticidade neuronal.....	26
3.1. Atividade Física e Plasticidade Neuronal na PB.....	26
3.2. Psicoterapia e Plasticidade Neuronal na PB.....	27
3.3. Suplementação alimentar	28
Conclusão	30
Apêndice.....	31
Referências.....	41

Lista de Tabelas

Tabela I Artigos com enfoque em achados neuroimagiológicos na PB.	31
Tabela II Artigos com enfoque em alterações nas vias de sinalização celular na PB.	32
Tabela III Artigos com enfoque em alterações genéticas na PB.	33
Tabela IV Artigos com enfoque em alterações no BDNF na PB.	34
Tabela V Artigos com enfoque em alterações de fatores neurotróficos na PB.	36
Tabela VI Artigos com enfoque em MicroARNs como biomarcadores da PB.	37
Tabela VII Artigos com enfoque nas alterações da plasticidade neuronal com tratamentos farmacológicos na PB.	38
Tabela VIII Artigos com enfoque nas alterações da plasticidade neuronal com tratamentos não farmacológicos na PB.	39

Introdução

A perturbação bipolar (PB) é uma perturbação afetiva crónica, caracterizada por períodos recorrentes de depressão alternados com períodos de elevação do humor, entre os quais existe uma fase de remissão total ou parcial dos sintomas (fase de eutimia ou manutenção). Esta perturbação pode ser subdividida em dois tipos principais, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico De Transtornos Mentais DSM-5: a perturbação bipolar tipo I, definida como pelo menos um episódio maníaco, com ou sem episódios de depressão major e a tipo II caracterizada por uma história atual ou passada, de pelo menos um episódio hipomaníaco e um episódio depressivo major, sem história de mania.¹ A fisiopatologia e etiologia da doença não é completamente conhecida, no entanto, uma das hipóteses sugere que fenómenos de stress oxidativo, disfunção mitocondrial e disfunção de cascatas bioquímicas intracelulares estarão relacionados com processos de neuroplasticidade cerebral, demonstrado em estudos *post-mortem* e de neuroimagem.^{2,3}

A neuroplasticidade cerebral consiste numa variedade de processos e mecanismos, que incluem a formação de novos neurónios e células da glia (neurogénese), bem como a formação ou alteração de conexões sinápticas entre redes neuronais já existentes. Cada vez mais estudos têm vindo a demonstrar que biomarcadores como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), estão alterados em patologias psiquiátricas, uma das quais a perturbação bipolar.²

O BDNF é um mediador da plasticidade e conetividade sináptica, e parece ter um importante papel na fisiopatologia desta doença, já que alguns estudos demonstraram uma diminuição dos níveis deste fator durante episódios depressivos e maníacos em pacientes com perturbação bipolar, estando também correlacionado com a progressão e resposta terapêutica. Adicionalmente, tem sido sugerido, que a normalização dos níveis de BDNF estaria associada a estabilização clínica, e como tal, este seria um bom biomarcador para esta patologia. É também importante referir, que para além dos efeitos na neurogénese, sobrevivência de neurónios, desenvolvimento e maturação de vias neuronais, o BDNF tem também um papel importante na consolidação da memória de longo prazo.⁴

Outras neurotrofinas e fatores neurotróficos com alterações associadas à perturbação bipolar são a neurotrofina-3, neurotrofina-4/5, fator neurotrófico derivado da glia (GDNF, *Glial-derived neurotrophic factor*) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), reforçando a hipótese que alterações na neuroplasticidade estejam implicadas na fisiopatologia desta doença.^{5,6}

Por outro lado, a atividade física juntamente com a terapia cognitiva, pensa-se que possa produzir alterações de longo prazo na rede de controlo executivo, devido à integração de novos neurónios, alteração da labilidade emocional no hipocampo e fortalecimento da estabilidade das regiões cerebrais frontossubborticais e pré-frontolímbicas, através de mecanismos de neurogénese. Observe-se ainda, que alguns estudos demonstram correlações entre a prática de atividade física e a neuroplasticidade cerebral na perturbação bipolar, no que concerne aos mecanismos implicados nos défices cognitivos associados a esta patologia, com especial enfoque no subtipo associado a psicose.²

Em termos da terapêutica médica atual, é de referir que a perturbação bipolar apresenta alterações nos processos neurotróficos e neuroprotetores, que se traduzem em défices emocionais e cognitivos, afetando diferentes áreas cerebrais. O lítio, como estabilizador de humor, é das terapêuticas atualmente mais utilizadas no tratamento de manutenção e com melhor resposta no que toca à diminuição da recorrência de episódios maníacos e depressivos, sendo que o seu mecanismo de ação tem implicações na neuroplasticidade cerebral. Este atua como um neuroprotetor por limitar a atrofia neuronal e a morte celular, mas também como neurotrófico, ajudando na proliferação e regeneração celular. Para além disso, o uso crónico deste fármaco demonstrou associar-se a um aumento dos níveis de BDNF.^{7,8}

Nos últimos anos tem havido cada vez mais investigações neste âmbito, com o intuito de descobrir novos tratamentos com potencial aumento da plasticidade sináptica e da neurogénese no tratamento desta doença, bem como marcadores de diagnóstico e prognóstico, onde o BDNF é um potencial candidato.

Objetivos

Rever a literatura existente relativamente aos fenómenos de neuroplasticidade cerebral envolvidos na perturbação bipolar, tendo em consideração o seu impacto na fisiopatologia e etiologia da doença e consequente relação com os tratamentos atuais e potenciais tratamentos e investigações futuras.

Metodologia

Pesquisa estruturada, revisão e análise de artigos de investigação nas plataformas PubMed e Science Direct, com data de publicação entre 2011 e 2021, incluindo como termos MeSH “Neuronal Plasticity”, “Bipolar disorder”, “Neurogenesis” e “Brain-derived neurotrophic factor”. A seleção dos artigos foi feita através da leitura dos títulos e *abstracts*, seguida da leitura do

texto integral, de modo a rastrear a sua relevância para o tópico em questão. Foram incluídos artigos em língua inglesa e portuguesa, seguindo a metodologia PRISMA e excluídos todos os artigos duplicados e não relacionados com as questões que esta revisão se propõe a analisar referidas na secção Objetivos.

Da pesquisa inicial surgiram 1008 artigos, dos quais 859 foram excluídos pela leitura do título e *abstract*, por não se enquadrarem no tema proposto. Foram considerados como critérios de inclusão: artigos com foco em alterações na plasticidade neuronal tanto na fisiopatologia e etiologia, como tratamento da perturbação bipolar do tipo I e II. Como critérios de exclusão: artigos publicados antes de 2011. Após leitura integral dos artigos restantes, foram excluídos 77 artigos. Sendo assim, foram incluídos 72 artigos nesta revisão.

Desenvolvimento

1. Etiologia e fisiopatologia da perturbação bipolar e a plasticidade neuronal

O mecanismo fisiopatológico da perturbação bipolar não é completamente conhecido, o que leva, por vezes a diagnósticos mais tardios e tratamentos incorretos, com consequente pior prognóstico, comorbilidades associadas e maiores custos na saúde. Assim, são importantes mais investigações neste âmbito.

1.1. Alterações neuroimagiológicas observadas na PB

Ao longo dos anos, técnicas de neuroimagem têm demonstrado diferenças neuroanatômicas importantes entre pacientes diagnosticados com perturbação bipolar e controlos saudáveis. Alguns dos achados neuroanatômicos mais consistentes na PB são a diminuição do volume hipocampal (Chepenik, L. G. et al., 2012; Shi, J. et al., 2018; Han, K. M. et al., 2019)⁹⁻¹¹, da habénula (Savitz, J. B. et al., 2011)¹² e córtex insular (Tang, L. R. et al., 2014).¹³

Dadas as várias alterações identificadas nos diferentes estudos de neuroimagem (tabela I), pesquisas mais recentes começaram a dar um especial enfoque ao nível da rede neural, para avaliar até que ponto a sintomatologia da PB pode estar relacionada com a conectividade funcional e anatómica atípica entre regiões cerebrais.

Neste contexto, o desenvolvimento de técnicas de ressonância magnética (RM) permitiu estimar vários parâmetros relacionados com as propriedades microestruturais dos feixes de substância branca, demonstrando uma complexidade adicional à fisiopatologia da PB (Sprooten, E. et al., 2013).¹⁴

1.1.1. Alterações na substância branca

A integridade da substância branca do cérebro pode ser medida *in vivo* utilizando imagem por tensor de difusão (DTI), uma técnica de ressonância magnética sensível à magnitude e direção do deslocamento de moléculas de água no tecido humano. A anisotropia fracionada (AF) é uma escala derivada da imagem por tensor de difusão, com valores entre 0 e 1, que quantificam o grau em que a difusão da água é anisotrópica. Na substância branca saudável, as moléculas de água difundem-se preferencialmente ao longo da direção principal da fibra, resultando numa difusão anisotrópica. Em contrapartida, na substância branca menos saudável com menos limites celulares intactos, as moléculas de água difundem-se mais equitativamente em todas as direções, e o valor de AF diminui. Assim, a AF reflete uma combinação de densidade axonal, organização de fibras e espessura da mielina e, portanto, é considerada uma aproximação da integridade da substância branca em geral.

A AF está reduzida em pacientes com PB e essas reduções são encontradas independentemente do estado de humor, presente em pacientes eutímicos, maníacos e deprimidos. É importante ressaltar que a herdabilidade da AF é estimada entre 50% e 85%, dependendo da região do cérebro, com estimativas maiores para os jovens. Recentemente, também foram encontradas reduções sutis, mas generalizadas, da AF em parentes não afetados de pacientes com PB. Todos esses achados suportam a integridade da substância branca, medida pela AF, como um endofenótipo para PB (Sprooten, E. et al., 2013).¹⁴

Contudo, outros estudos têm reportado alterações não consistentes, nos achados de AF, alguns dos quais com maior ou nenhuma diferença na AF entre pacientes com PB e controlos saudáveis. A inconsistência entre os achados pode refletir diferenças nos métodos de aquisição de dados, bem como nas características do paciente. É importante salientar, que em vários estudos a amostra de PB inclui pacientes em diferentes estados de humor, o que contribui para aumentar a variabilidade interindividual e provavelmente está associado a atividade diferencial dentro das redes cerebrais, bem como a diferentes padrões de conectividade da substância branca. Para além da heterogeneidade do estado de humor, as amostras dos pacientes com PB podem diferir quanto ao status da medicação, o que pode ser considerado importante para interpretar os achados da DTI. De facto, o lítio parece atuar como um fator promielinizante e a administração de lítio foi associada ao aumento da conectividade axial.

A DTI, para além de avaliar a AF, permite medir a atenuação da difusão ao longo de diferentes direções, pelas alterações na difusão de água, sendo possível reconstruir um perfil de difusividade tridimensional refletindo a organização das fibras da substância branca num voxel. Assim, permite estimar separadamente a quantidade de difusão de água ao longo do trato da

fibra (*Axial diffusivity*, AD) e perpendicular a este (*Radial diffusivity*, RD), bem como a difusividade média (*Mean diffusivity*, MD) de água naquele voxel ao longo de todas as direções registadas. Embora essas medidas estejam relacionadas entre si, o exame combinado é particularmente informativo, pois podem ser alteradas diferencialmente por várias características microestruturais, incluindo densidade ou calibre axonal, mielinização, permeabilidade da membrana axonal, complexidade e orientação da fibra. Diferenças nessas características microestruturais e na medição de DTI correspondente entre os indivíduos podem estar associadas a processos fisiopatológicos, que afetam a microestrutura da substância branca, em patologias neurológicas e neuropsiquiátricas.

Na PB, os resultados de estudos com DTI em todo o cérebro sugerem anormalidades generalizadas da substância branca. Diminuições significativas na AF foram predominantemente relatadas, todavia, anormalidades generalizadas de difusão da substância branca, incluindo regiões fronto-temporais e estriadas ventrais, foram marcadas por diferenças nas medidas de difusão, levando à conclusão de que problemas de mielinização, estão também implicados na fisiopatologia desta doença.

Em termos dos pacientes com PB tipo I em eutimia parecem não existir alterações tão marcadas nas diferenças microestruturais baseadas em DTI, em comparação com controlos saudáveis, tanto ao nível da anisotropia fracionada como das medidas de difusão MD, RD e AD. Diferenças na AF entre pacientes medicados ou não com lítio, sugerem um efeito contrário deste fármaco nos distúrbios microestruturais da substância branca, com maior anisotropia fracionada (Haarman, B. C. M. et al., 2016).¹⁵

1.1.2. Giro Frontal Inferior Direito (GFID)

Os sintomas da PB incluem impulsividade relacionada com emoção e humor lábil, e, por vezes, está também presente uma impulsividade motora aumentada. O giro frontal inferior direito (GFID) está envolvido na modulação ou inibição de uma série de comportamentos impulsivos, pelo que lesões neste giro, podem levar a alterações comportamentais marcantes que se assemelham à mania, incluindo aumento de comportamento de risco, impulsividade, verborreia e gastos excessivos.

A diminuição da ativação do GFID foi encontrada na PB, não apenas durante o estado maníaco, mas também durante a eutimia, sugerindo que essa atividade pode contribuir para o aumento da impulsividade interepisódica. Estudos de imagem funcional revelaram também diminuição da ativação do GFI em pacientes com PB e jovens com alto risco desta perturbação. Adolescentes

com PB apresentaram desativação anormal do GFID durante o processamento implícito da emoção.

A Amplitude de Flutuações de Baixa Frequência (ALFF) no GFID também parece estar alterada na PB e a diminuição da conectividade funcional do GFID foi observada em jovens com perturbação bipolar ou com alto risco genético. Um relatório recente indicou que a área de superfície da pars triangularis dentro do GFID foi fortemente alterada pelas variantes genéticas associadas ao risco de PB. Essas alterações estruturais ou funcionais podem, portanto, constituir um biomarcador de vulnerabilidade para o desenvolvimento desta patologia, podendo ser um auxílio na identificação de indivíduos com risco de perturbação bipolar, mesmo antes de qualquer manifestação comportamental.

No entanto, até o momento não foi estabelecido um padrão confiável de ativação anormal de GFID e de conectividade funcional na PB. Uma explicação, consiste no facto dos estudos anteriores não terem tido em consideração a heterogeneidade estrutural e funcional do GFID.

A ressonância magnética funcional em estado de repouso (*rs-fMRI, Resting state functional Magnetic resonance imaging*) é um método de neuroimagem não invasiva, que deteta um sinal dependente do nível de oxigénio no sangue (*BOLD, Blood-oxygen-level-dependent imaging*) durante o repouso para avaliar a função cerebral. Assim, pode identificar alterações na atividade neural espontânea em regiões cerebrais específicas, utilizando as análises de ALFF. Embora o substrato neural exato para ALFF não seja claro, este é um índice eficiente que, para além de quantificar a atividade neuronal espontânea local, também reflete o nível metabólico regional de glicose. A conectividade funcional (FC) é uma das abordagens mais populares para medir a cooperação multirregional dentro de uma rede neural e é capaz de detetar a sincronização entre regiões. As medições de ALFF e da conectividade funcional com *rs-fMRI* têm sido amplamente utilizadas para medir alterações cerebrais intrínsecas e diversas disfunções de cooperação regional existem na PB.

Num estudo de Zhang, L. et al. (2020), com o objetivo de investigar a atividade neural espontânea e a conectividade funcional das sub-regiões do GFID, através de *rs-fMRI*, foram encontrados valores de ALFF mais elevados tanto em pacientes com PB em estado de mania como depressão, quando comparados com controlos saudáveis, em quatro das cinco sub-regiões analisadas (exceção do GFID pósterio-ventral). Ao nível da conectividade funcional, esta foi principalmente notada entre o GFID pósterio-ventral e várias regiões, incluindo o giro pós-central, o giro pré-central, o lóbulo paracentral, o giro lingual e o lobo posterior do cerebelo. Assim, é possível que esta sub-região desempenhe um papel crucial na PB. Ademais, estas alterações podem ajudar a definir novos alvos de intervenção mais precisos.

Toda a compreensão destas correlações neuronais pode fornecer informação sobre a plasticidade cerebral e potenciais biomarcadores para pacientes com BP, sendo que, apesar de pacientes em fase depressiva e maníaca apresentarem sintomas completamente distintos, ao nível das alterações da atividade neural regional têm padrões semelhantes.¹⁶

1.2. Vias de sinalização celular

Para além das alterações nas próprias redes neurais, também têm sido identificadas diversas alterações nas vias de sinalização celular associadas à perturbação bipolar. Estudos cerebrais *post-mortem* indicam que existe uma perda celular e atrofia do córtex pré-frontal em indivíduos com PB, sugerindo ainda um prejuízo na plasticidade neuronal associada a desequilíbrios dos sistemas de sinalização intracelular. Estes podem estar na base da fisiopatologia da perturbação bipolar, sendo que na tabela II podem ser vistos alguns estudos neste âmbito, com diferentes achados nas vias de sinalização celular.

1.2.1. CREB

Um dos focos principais nas vias de sinalização associadas à fisiopatologia da PB, é a *cAMP response element-binding protein* (CREB), que é fosforilada e ativada por duas enzimas potencialmente alteradas na PB, a proteína quinase A e a proteína quinase C.

Por outro lado, a CREB também pode ser fosforilada no resíduo ser-129 pela Glicogénio Sintase Quinase-3Beta (GSK3 β , *Glycogen synthase kinase 3 beta*), inativando-a. Esta inativação é bloqueada pelo tratamento com lítio. Na sua forma ativa, a forma fosforilada da CREB regula a transcrição de muitos genes que estão envolvidos em diversos aspetos da função neuronal, como o BDNF. Ademais, a CREB desempenha um papel crucial na regulação da expressão génica, participando do desenvolvimento do sistema nervoso, aprendizagem, memória, plasticidade, adaptação e sobrevivência celular.

Num estudo de Ren, X. et al. (2014), utilizando mARN da CREB no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) e giro cingulado (GC) de pacientes com PB, esquizofrenia e controlos saudáveis, concluiu-se que a expressão desta proteína está significativamente diminuída na fração nuclear destas regiões cerebrais apenas nos pacientes com PB, podendo estar assim associada à fisiopatologia desta doença. Não obstante, mais estudos seriam necessários para estabelecer estas correlações e possivelmente com alguns dos genes alvo desta proteína, nomeadamente o BDNF.¹⁷

1.2.2. Via de sinalização Akt-mTOR

A presença de disfunção de cascatas de sinalização intracelular na PB, compreendem vias interligadas como a via de sinalização da Proteína Quinase B (Akt, *Protein kinase B*) e do *mammalian target of rapamycin* (mTOR), possivelmente envolvidas na fisiopatologia desta doença.

A regulação da via Akt/mTOR representa um alvo-chave de sinalização na neurotransmissão sináptica, afetando também diretamente a migração, proliferação e plasticidade celular. A serina/treonina quinase Akt é altamente expressa no cérebro e regula o metabolismo e o crescimento celular, estando criticamente envolvida na sobrevivência celular. Quando ativada, move-se para o citoplasma e núcleo, e ativa o mTOR. A atividade reduzida da Akt está associada a uma diminuição da plasticidade sináptica, síntese de proteínas e na neurotransmissão. A ativação do mTOR, também é um regulador central da síntese proteica necessária para a potenciação de longa duração de novas conexões sinápticas, potenciando a sinaptogénese e aumentando as proteínas de sinalização sináptica.

A importância dessas cascatas na PB também é destacada pela capacidade do lítio em inibir loci críticos nas vias de transdução de segundo mensageiro, onde se demonstrou que o lítio ativa o Akt 1 – através da supressão da inibição do Akt 1 induzida pelo glutamato.

De destacar, que diminuições na expressão de mRNA de Akt 1 e mTOR no sangue, foram observadas em pacientes com PB não medicados, durante episódios depressivos em comparação com controlos saudáveis. Para além de que alterações na expressão de Akt 1 após o tratamento com lítio foram positivamente correlacionadas com a melhoria clínica ao nível dos sintomas depressivos (Machado-Vieira, R. et al., 2015).¹⁸

Ainda de salientar, num estudo de Vanderplow, A. M. et al. (2021), no qual se observou uma diminuição da sinalização Akt-mTOR no córtex pré-frontal dorsolateral e ventrolateral de indivíduos com perturbação bipolar, que foi associado a perturbações cognitivas também presentes nesta patologia.¹⁹

1.2.3. Relina

A relina é uma glicoproteína sinalizadora, implicada em vários processos neuronais desde o neurodesenvolvimento, com a migração neuronal, até à idade adulta, com a regulação da plasticidade sináptica e dos circuitos cerebrais. Esta aumenta a indução e manutenção da potenciação de longa duração e potencia a neurogénese hipocampal.

A Relina atua como uma molécula de sinalização no cérebro, ligando-se aos recetores 2 da apolipoproteína E (ApoER2) e recetor de lipoproteína de baixa densidade (VLDLR, *Very Low*

Density Lipoprotein Receptor). A perda de ambos recetores resulta em aberrações arquitetónicas idênticas à perda do gene da relina (RELN). O gene RELN é expresso na camada I das células de Cajal Retzius e em todas as camadas de interneurónios GABAérgicos dentro do córtex e hipocampo, bem como nos neurónios glutamatérgicos do cerebelo (Brietzke, E. et al., 2018; Beasley, C. L., et al. 2020)^{20,21}.

De salientar, o particular interesse no ApoER2 e VLDLR, que são também recetores para a apolipoproteína E (ApoE), uma lipoproteína que desempenha um papel crítico no transporte e homeostase de fosfolipídios e colesterol no cérebro. Neste âmbito, ainda foram feitos poucos estudos, dos quais surgiram resultados controversos, no que toca à associação entre a relina, os seus recetores e fosfolipídios no cérebro e implicações nas perturbações psiquiátricas (Beasley, C. L., et al., 2020).²¹

Alguns estudos, especialmente em animais e estudos *post-mortem*, sugerem que a sinalização aberrante da relina pode estar implicada na fisiopatologia de perturbações neuropsiquiátricas. Na PB, défices moleculares, anatómicos, comportamentais e cognitivos estão associados a uma redução de cerca de 50% na expressão de RELN, no córtex pré-frontal (CPF), córtex temporal, hipocampo e núcleo caudado. A deficiência de RELN no córtex, também se associa a alterações nas espinhas dendríticas, tendo um papel essencial na indução e manutenção da estrutura e função dos neurónios GABAérgicos e glutamatérgicos e nas suas interações (Brietzke, E. et al., 2018; Beasley, C. L., et al. 2020).^{20,21}

Curiosamente, o metabolismo da relina também pode ser influenciado pela obesidade e comorbilidades metabólicas, condições altamente prevalentes entre pacientes com perturbações afetivas. Num estudo comparativo no cérebro *post-mortem* de indivíduos com esquizofrenia e perturbações afetivas, como a PB, tendo por base a expressão de genes envolvidos na via da relina e a implicação do índice de massa corporal como potencial mediador, conclui-se que a expressão de genes relacionados com esta via é diferente entre indivíduos com perturbações afetivas quando comparado com controlos saudáveis, com maior vulnerabilidade associada a um maior IMC (Brietzke, E. et al., 2018).²⁰

1.3. Alterações genéticas associadas a plasticidade neuronal na PB

A etiologia da PB ainda não é completamente conhecida, todavia, a hereditariedade da PB foi estimada em aproximadamente 80%, e estudos de associação e ligação genética, incluindo estudos de associação de genoma completo (GWAS), já identificaram algumas variantes de risco bem replicadas. Assim sendo, pensa-se que esteja associada a alterações de fatores genéticos e epigenéticos hereditários. Na tabela III encontram-se os artigos que abordam este tema das

alterações genéticas associadas à plasticidade neuronal na PB, sendo que mais estudos neste âmbito seriam necessários.

1.3.1. Proteína Homer 1

A família Homer de proteínas scaffolding, localizadas principalmente na densidade pós-sináptica nas sinapses excitatórias glutamatérgicas, desempenha um papel crucial na plasticidade sináptica mediada pelo glutamato, ligando-se aos recetores metabotrópicos de glutamato tipo I (mGluRs1 e mGluR5), inositol-1,4 ,5-trifosfato, a proteína Shank do recetor de glutamato e outros elementos envolvidos no desenvolvimento sináptico e plasticidade. As proteínas Homer são codificadas por três genes, entre os quais o gene Homer 1. Todas as três isoformas podem afetar a psicopatologia das perturbações de humor, influenciando a transdução de sinalização pós-sináptica, crítica para a função psicomotora e cognitiva normal.

Por um lado, a isoforma curta (Homer1a), é expressa em neurónios excitatórios e inibitórios do cérebro, sendo um gene cuja expressão é muito baixa em repouso, mas aumenta rapidamente após a atividade neuronal. Este dá suporte ao ciclo circadiano sináptico homeostático, com potencialização durante a aprendizagem e memória e remodelação durante o sono, que é um mecanismo associado a alterações da neuroplasticidade cerebral subjacente à resposta antidepressiva na PB.

Por outro lado, a forma longa (Homer1b/c) é expressa constitutivamente, e participa na manutenção da estrutura das espinhas dendríticas e na função sináptica, e é um dos alvos putativos, que medeia os efeitos neuroprotetores dos estabilizadores do humor, como o lítio e o valproato de sódio. Em adição, a forma longa Homer1c desempenha um papel na estabilização das alterações sinápticas durante a potenciação de longa duração.

Vários tratamentos antidepressivos, incluindo imipramina, fluoxetina, quetamina, eletroconvulsivoterapia, estimulação magnética transcraniana e privação do sono, inibem comportamentos do tipo depressivo através da indução de Homer1 em várias estruturas cerebrais. A indução de Homer1 foi então proposta como um mecanismo conjunto crucial para a terapia antidepressiva (Clifton, N. E. et al., 2019 e Benedetti, F. et al., 2018).^{22,23}

Variantes do gene Homer 1, como o genótipo de risco rs7713917 AA, têm sido associadas a perturbações afetivas e ao risco de suicídio, em vários estudos de associação de genoma completo. Na PB, o rs7713917 influenciou a estrutura e função da substância cinzenta e substância branca cerebral, sendo que pacientes com o genótipo AA demonstraram menores volumes de substância cinzenta no córtex pré-frontal medial, maiores respostas neurais a estímulos emocionais no córtex cingulado anterior e menor AF em tratos frontais bilaterais de

substância branca. O tratamento com lítio aumentou a difusividade axial, sendo que homozigotos AA apresentaram pior resposta antidepressiva à cronoterapia. Assim, sugere-se que a neuroplasticidade glutamatérgica e a função de Homer 1 possam desempenhar um papel na psicopatologia da PB e na resposta ao tratamento (Benedetti, F. et al., 2018).²³

1.5.2 Proteína MKLN1 (*muskelin*)

A proteína MKLN1 (*muskelin*) é expressa em todo o sistema nervoso central e é altamente expressa no hipocampo e cerebelo. As alterações estruturais e funcionais do hipocampo identificadas na perturbação bipolar de início precoce incluem: a redução no volume do hipocampo e aumento da homogeneidade regional observada durante o estado maníaco. Assim, é de salientar, o alelo rs114034759-A associado à menor expressão hipocampal da proteína MKLN1.

Esta proteína regula a transmissão celular nos recetores GABA-A, pela internalização do recetor GABA-A, pelo que a deficiência de MKLN1 leva à acumulação extra sináptica destes recetores. O alelo rs114034759-A ao diminuir a expressão de MKLN1 no hipocampo, leva a um aumento da acumulação de recetores GABA-A na membrana extra sináptica, o que, por sua vez, aumenta a oscilação das ondulações hipocampais implicadas nos mecanismos epileptogénicos.

As anormalidades da neurotransmissão GABAérgica, na fisiopatologia da PB, foram bem estabelecidas por várias linhas de evidência e estudos eletrofisiológicos demonstraram que pacientes com PB apresentam défices na neurotransmissão inibitória mediada por GABA-A. De realçar, que antiepiléticos utilizados como estabilizadores do humor, incluindo o valproato, têm efeitos GABAérgicos e são tratamentos eficazes para a PB.

No hipocampo, novos neurónios e células da glia continuam a ser produzidos ao longo da vida, a partir de células-tronco neuronais. No entanto, nessas células recém-formadas, o GABA funciona como um neurotransmissor excitatório, e só por volta de duas semanas depois, vai gradualmente alterando para um neurotransmissor inibitório.

Células-tronco pluripotentes induzidas de pacientes com PB foram utilizadas para derivar neurónios semelhantes a células granulares do giro denteado do hipocampo, onde se notou que os neurónios jovens apresentavam uma hiperexcitabilidade, que foi seletivamente revertida pelo lítio.

O distúrbio da neurogénese hipocampal normal pode ser devido a variações no genoma nuclear, epigenoma, genoma mitocondrial, fatores ambientais (como o stresse através da via hipotálamo-hipófise-adrenal) e das suas interações, influenciando as vias moleculares, celulares e de neuro-sinalização.

Em conclusão, a neurotransmissão GABAérgica pode estar implicada na fisiopatologia da PB de início precoce, sendo que um aumento dos recetores GABA-A no hipocampo em pacientes com PB devido à menor expressão de MKLN1 pode aumentar a excitabilidade durante a fase inicial excitatória do GABA em neurónios jovens, levando a um risco aumentado de desenvolver um episódio maníaco/hipomaníaco pela redução do limiar de hiperexcitabilidade (Nassan, M. et al., 2017).²⁴

1.3.2. Alterações epigenéticas - Metilação do ADN

A metilação do ADN é um mecanismo epigenético que pode modular a expressão génica através da adição de um grupo metil na posição C5 da citosina, principalmente nos dinucleotídeos citosina-fosfato-guanina (CpG). Uma vez que o mecanismo epigenético da metilação do ADN é hereditário e sensível à influência ambiental, tem recebido especial atenção em estudos de perturbações de humor.

Estudos anteriores de metilação de ADN em tecido cerebral humano mostraram níveis alterados de expressão de enzimas de metilação em vários genes de pacientes com PB. A maioria desses estudos concentrou-se no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL), já que este tem funções importantes na tomada de decisões, funções cognitivas e executivas, bem como na regulação emocional. Vários estudos relataram anormalidades estruturais, funcionais e neuroquímicas no CPFDL de pacientes com PB, incluindo redução do volume de substância cinzenta e espessura cortical, densidade neuronal e glial reduzida, conectividade funcional reduzida com o córtex pré-frontal medial, em estado de repouso, e ativação reduzida durante tarefas de função executiva. A extremidade rostral do córtex do lobo temporal (CT), está altamente conectada à amígdala, hipocampo, córtex orbitofrontal e córtices auditivos e visuais e associa-se tem à integração de informações audiovisuais, memória semântica, reconhecimento de emoções e empatia e interação social. Tal como o CPFDL, parece apresentar também uma espessura cortical reduzida em pacientes com PB e PDM. Adicionalmente, indivíduos com PB demonstraram apresentar uma extensão mais longa do fascículo arqueado esquerdo em direção ao CT do que os controlos saudáveis, sugerindo que anormalidades do neurodesenvolvimento neste trato de fibras podem estar associadas à etiologia da PB.

Uma vez que os pacientes com PB apresentaram anormalidades estruturais tanto no CPFDL como no CT, as diferenças de metilação do ADN nessas regiões cerebrais, encontradas nalguns estudos, podem desempenhar um papel na PB. Essas diferenças foram relacionadas com genes e vias envolvidas na orientação axónica, neurotransmissões glutamatérgicas e GABAérgicas, plasticidade sináptica e vários mecanismos de neurodesenvolvimento. Esses achados implicam

que um desequilíbrio de metilação entre CPFDL e CT pode contribuir para a sintomatologia da PB. Se assim for, pode ser um alvo importante para futuras investigações de vulnerabilidades genéticas e ambientais associadas à PB (Ho, A. M. C. et al., 2019).²⁵

1.4. Importância do BDNF na plasticidade neuronal associada à perturbação bipolar

1.4.1. *Alteração dos níveis de BDNF*

Quando se aborda a plasticidade neuronal e mais especificamente a neurogênese, o BDNF tem demonstrado ter um papel central. Por conseguinte, este tem sido investigado pela possibilidade da sua implicação na fisiopatologia de várias patologias neuropsiquiátricas, como a Perturbação Bipolar.

O BDNF consiste num fator de crescimento, com várias funções, nomeadamente promover a eficácia sináptica, a conectividade neuronal e a neuroplasticidade, sendo também um mediador na arborização dendrítica. Assim, apresenta uma estrutura genómica complexa, com onze exões e nove promotores genómicos funcionais, produzindo mais de setenta transcrições diferentes da mesma proteína que se distribuem nos vários subtipos celulares e nas várias regiões cerebrais. De referir ainda, que estas transcrições se codificam em proBDNF, podendo existir polimorfismos, dos quais se salienta a substituição da valina pela metionina no codão 66 (val66met).

Alguns estudos sugerem que os níveis de BDNF diminuem durante os estados de humor, ou seja, nos episódios maníacos e depressivos e permanecem normais durante a eutímia (Rabie, M. A. Et al., 2014),²⁶ mas outros estudos contradizem esse mesmo paradigma (tabela IV).

Para além disso, este tem sido proposto como um potencial biomarcador, que se correlaciona com a atividade da doença e neuroprogressão.

Os níveis de BDNF parecem estar significativamente mais baixos na PB, quando comparado com controlos saudáveis (Chiou, Y. & Huang, T., 2019²⁷; Aas, M. et al., 2019²⁸). Comparando os subtipos de perturbação bipolar, nomeadamente tipo I e tipo II, em pacientes com idade mais avançada, existem algumas diferenças. No que toca à PB tipo I, foi demonstrada uma diminuição dos níveis de BDNF, já no tipo II não foram encontradas alterações significativas (Soares, A.T. et al., 2016).²⁹

Observando-se os níveis de BDNF e do GDNF, os níveis séricos de BDNF estão significativamente mais baixos durante a mania e depressão em comparação com pacientes eutímicos e controlos saudáveis. No entanto, a relação GDNF/BDNF foi maior no estado maníaco em comparação com eutímia e controlos saudáveis (Tunca, Z. et al., 2014).⁴

De encontro com estes achados, quando em comparação com controlos saudáveis, as expressões de mRNA de BDNF e do ativador do plasminogénio tecidual estão significativamente mais baixas em episódios de mania (Çinar, R. K. et al., 2016).³⁰

Contudo, Poletti, S et al. (2017), refere que pacientes com PB apresentaram níveis séricos de BDNF significativamente mais elevados em comparação com controlos saudáveis, possivelmente para prevenir e reparar danos neurais. Ainda assim, os seus efeitos podem ser prejudicados por processos neuroinflamatórios subjacentes que interferem no papel do BDNF no desenvolvimento neurológico. Portanto, estes achados contradizem os estudos anteriores.³¹

Noutro âmbito, os níveis deste fator neurotrófico parecem-se correlacionar com a idade de início e duração da doença. Um estudo comparativo entre os níveis periféricos de BDNF entre pacientes pediátricos e adultos com PB (eutímicos), observou que os níveis de BDNF eram claramente mais baixos na PB em idade pediátrica, sendo que no adulto com idade de início de doença ≥ 30 anos, os níveis de BDNF foram significativamente superiores do que com idade <30 anos. Na PB pediátrica, os pacientes com início pré-púbere apresentaram níveis de BDNF mais elevados do que aqueles com início puberal. Já em idade adulta, níveis mais altos de BDNF foram associados ao início tardio da doença. Finalmente, níveis reduzidos de BDNF foram associados à duração da doença em adultos com PB. O BDNF pode servir, potencialmente, como um marcador de desenvolvimento na PB, quando a idade de início é tida em consideração (Baykara, B. et al., 2021).³²

No entanto, outro estudo de Barbosa, I.G. et al., 2013, sugere que pacientes com PB de longo prazo apresentam níveis circulantes aumentados de BDNF.³³

Ainda de considerar, o impacto de fatores ambientais, nomeadamente a exposição a trauma infantil, nos níveis de BDNF em pacientes com perturbação bipolar. Efeitos supostamente prejudiciais da exposição ao trauma infantil nos níveis séricos de BDNF em adultos são influenciados pelo genótipo Transportador Promotor da Serotonina (5-HTTLPR, *Serotonin-transporter-linked promoter region*) em pacientes afetados por PB. Possíveis mecanismos incluem a modulação epigenética da expressão do gene BDNF, devido a diferentes reatividades a fatores stressantes em grupos de genótipos 5-HTTLPR (Benedetti, F., 2017).³⁴

De notar ainda, que anormalidades na conversão de pró BDNF em BDNF maduro podem estar associadas à patogénese da perturbação bipolar, já que os níveis de BDNF e a razão BDNF /proBDNF foram significativamente maiores nos pacientes com perturbação bipolar eutímicos, do que nos controlos, enquanto, os níveis séricos de pró BDNF foram significativamente mais baixos. Assim, o uso clínico destes biomarcadores pode oferecer oportunidade para deteção precoce e tratamento correto desta patologia (Södersten, K. et al, 2014).³⁵

1.4.2. Metilação do gene promotor do BDNF

O BDNF e o seu polimorfismo genético podem ser importantes na plasticidade sináptica e na sobrevivência dos neurónios, podendo tornar-se um alvo chave na fisiopatologia de diversas doenças mentais. Alguns estudos comparam os níveis plasmáticos de BDNF, a metilação do promotor do gene BDNF e o efeito das variantes do gene BDNF Val66Met em várias perturbações psiquiátricas.

Primeiramente, níveis mais elevados de metilação do promotor do gene BDNF foram encontrados em pacientes com PB tipo II e PDM, em comparação com indivíduos PB tipo I. Quando estratificados com base no estado de humor, os níveis de metilação dos pacientes em fase depressiva foram significativamente maiores, em comparação com os níveis de pacientes em fase de mania / estado misto (Dell'Osso, B. et al., 2014 e Carlberg, L. et al, 2014).^{36,37}

Estas alterações da metilação do ADN do BDNF em promotores específicos também parecem estar associadas à resposta à terapia antidepressiva, havendo um aumento da metilação em indivíduos com PDM em tratamento com antidepressivos. Porém, não parece existir associação com as características clínicas da depressão, como a gravidade dos sintomas. Portanto, os resultados sugerem que o estado de metilação pode, não apenas ser afetado pelo fenótipo da doença, mas também pelo tratamento farmacológico, existindo a possibilidade de identificar novos *insights* para opções de tratamento (Carlberg, L. et al, 2014).³⁷

De referir ainda, a interação entre a metilação do promotor BDNF e o genótipo Val66Met na PB. Comparando casos de PB com controlos saudáveis e ajustando para o genótipo Val66Met, os casos de PB tiveram metilação significativamente aumentada no promotor -IX/CpG-2, especialmente nos casos de início precoce e não casos de início tardio. Assim, a PB de início precoce (≤ 19 anos) está associada ao aumento da metilação CpG criado pelo alelo do BDNF rs6265 (Val66Met) (Nassan, M. et al, 2020).³⁸

Todavia, outro estudo conclui que os perfis plasmáticos de BDNF em diferentes perturbações mentais não são afetados pelas variantes do gene BDNF Val66Met, mas pelo processo e progressão da própria doença. A distribuição do BDNF Val66Met SNP e os níveis plasmáticos de BDNF não foram significativamente diferentes entre os portadores de Met/Met, Met/Val e Val/Val na PB comparado com controlos saudáveis, o que indicou que o BDNF Val66Met SNP não influenciou os níveis plasmáticos de BDNF (Chen, S. et al, 2014).³⁹

Também foi proposto que este polimorfismo tenha correlação com as alterações neurocognitivas, num estudo de Bo, C. et al, de 2016, onde foram demonstradas fortes

evidências que o polimorfismo val66met do BDNF se correlaciona com as anormalidades neuroanatômicas e cognitivas comumente observadas em pacientes com PB.⁴⁰

Já num estudo com crianças e adolescentes, não foram encontradas diferenças, no que concerne a estes polimorfismos, ao nível da flexibilidade cognitiva das mesmas (Zeni, C.P. et al., 2013).⁴¹

1.5. Outros Fatores Neurotróficos

1.5.1. *Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), Fator de crescimento nervoso (NGF) e Fator de crescimento Fibroblástico Básico (FGF-2)*

Evidências emergentes demonstraram que vários sistemas neurotróficos e/ou de fatores de crescimento, recentemente denominados “angioneurinas”, como o BDNF, abordado anteriormente, mas também o VEGF, o Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF-2, *Basic fibroblast growth factor*), o Fator de Crescimento Nervoso (NGF, *Nerve growth factor*) e o Fator de Crescimento semelhante à Insulina tipo 1 (IGF-1, *Insulin-like growth factor 1*), desempenham papéis fundamentais na plasticidade neuronal. Por outro lado, a disfunção destes mesmos sistemas neurotróficos e de fatores de crescimento pode estar criticamente envolvida na fisiopatologia e no tratamento das perturbações de humor (tabela V).

O FGF-2 desempenha um papel importante no sistema nervoso central, ao nível da reparação e proteção neuronal, influenciando também a plasticidade neuronal. Além disso, tem também efeitos vasculoprotetores.

Já o NGF, é essencial para o desenvolvimento, manutenção e integridade funcional dos neurónios na periferia e no sistema nervoso central, através da ligação e ativação de recetores, TrkA e p75, desencadeando inúmeras cascatas de sinalização intracelular, que facilitam as funções neuro protetoras e a reparação neuronal. Adicionalmente, o NGF desempenha um papel modulador no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e também exerce efeitos na manutenção de uma interação equilibrada entre os sistemas nervoso, endócrino e imunológico. Da mesma forma, o NGF pode aumentar a angiogénese, seja promovendo diretamente o crescimento de células vasculares, ou aumentando, indiretamente, a expressão de VEGF.

Quanto ao IGF-1, é um fator de crescimento com diversas funções e o seu recetor é expresso por vários tipos celulares, incluindo células endoteliais, células musculares lisas, neurónios e células da glia. Ao contrário de outras angioneurinas, o IGF-1 pode promover a angiogénese regulando a proliferação de células musculares lisas vasculares. O IGF-1 pode estimular os componentes pré e pós-sinápticos e aumentar a neurogénese e a sinaptogénese, além dos seus

efeitos no crescimento e desenvolvimento somático. Portanto, também é um mediador crucial da neurogênese, mielinização, neuroproteção e neuromodulação.

Assim, as perturbações de humor podem resultar, pelo menos parcialmente, de deficiências neurotróficas generalizadas que podem eventualmente levar a anormalidades estruturais e funcionais das redes neurais cerebrais.

Observe-se o aumento dos níveis séricos de FGF-2, NGF e IGF-1, aquando de um estado maníaco, na perturbação bipolar, que pode estar associado com o papel compensatório de neuroproteção e angiogénese, e essas angioneurinas podem estar envolvidas na fisiopatologia da PB. Para além disso, o nível sérico de NGF em pacientes com PB foi significativamente correlacionado com a duração da perturbação e os tempos de episódios maníacos anteriores (Liu, X. et al., 2014).⁴²

Noutro estudo de Kim, Y.k. et al. de 2013, comprovou-se que os níveis séricos de IGF-1 eram significativamente superiores em pacientes com PB do que em controlos saudáveis. No entanto, a gravidade dos sintomas maníacos não foi associada a nenhum dos fatores neurotróficos.⁴³

1.5.2. Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF)

O fator neurotrófico derivado da glia desempenha um papel importante na sobrevivência e diferenciação de neurónios, e juntamente com o BDNF têm papéis essenciais na plasticidade sináptica que está envolvida na patogénese e tratamento de perturbações psiquiátricas. Já foram encontrados sete polimorfismos e três novas variantes de alelos adicionais de GDNF, sendo que algumas evidências sugerem uma possível associação entre a PB e os locais potencialmente reguladores de GDNF. Contudo, são necessários mais estudos para avaliar se SNPs particulares deste gene são protetores e relacionados com sexo ou idade de início da PB (Safari, R. et al., 2014).⁴⁴

Quando associado ao BDNF, ainda não é claro se estes fatores atuam simultaneamente durante os estados de doença nas principais perturbações psiquiátricas. Por conseguinte, num estudo de Tunca, Z. et al., 2015, analisando pacientes diagnosticados com esquizofrenia, perturbação bipolar, depressão, perturbação obsessivo-compulsiva e controlos saudáveis, foram identificados níveis séricos de BDNF igualmente baixos em todos os diagnósticos. Todavia, os níveis de GDNF foram significativamente mais altos na PB em fase maníaca e mais baixos na esquizofrenia, em comparação com controlos saudáveis, o que sugere um funcionamento glial distinto entre esquizofrenia e mania.⁴⁵

1.5.3. Fator Induzível por Hipoxia 1 (HIF-1)

O fator 1 induzível por hipoxia (HIF-1, *Hypoxia-inducible factor-1*) é um ativador transcricional do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e ativa a resposta celular à hipoxia. O HIF-1 é expresso de forma ubíqua em todas as células, incluindo leucócitos periféricos. No entanto, pouco se sabe sobre o papel do HIF-1 nas perturbações afetivas. Num estudo com pacientes com PDM e PB, demonstrou-se uma expressão aumentada de mRNA de HIF-1 α e HIF-1 β , bem como os genes-alvo, VEGF e PFKFB3 em pacientes com PDM e PB em estado depressivo em comparação com controlos saudáveis. Assim sendo, sugeriu-se que a expressão alterada de HIF-1 e dos seus genes-alvo em células do sangue periférico estão associadas a perturbações de humor, especialmente em estados depressivos (Shibata, T et al., 2013).⁴⁶

1.5.4. Neurotrofina-3 (NT-3) e Neurotrofina-4/5 (NT-4/5)

De salientar ainda, o papel da Neurotrofina-3 (NT-3, *Neurotrophin-3*) e neurotrofina-4/5 (NT-4/5, *Neurotrophin-4/5*) que suportam a sobrevivência e diferenciação neuronal sináptica. Níveis alterados destes fatores foram encontrados na PB, representando potencialmente uma resposta fisiológica contra o stresse celular. Loch, A. et al., 2014, demonstrou num estudo com indivíduos com PB tipo I ou II, não medicados, num episódio depressivo atual, antes e após 6 semanas de monoterapia com lítio, que os níveis plasmáticos basais de NT-3 e NT-4/5 estavam significativamente aumentados em indivíduos com PB agudamente deprimidos em comparação com controlos saudáveis. Para além disso, esses níveis estão positivamente correlacionados com a duração da doença na PB, ainda que não sejam significativamente alterados pela terapêutica com lítio.⁶

1.6. MicroARN como biomarcador da PB

Nos últimos anos, há uma perceção crescente de que a PB pode ser vista, não só como simples défices ou excessos em neurotransmissores, mas também como distúrbio de sinapses e circuitos geneticamente influenciados, correlacionados com fenómenos de plasticidade neuronal.

Nesse contexto, é importante ressaltar o papel dos microARNs (miARNs), que regulam o desenvolvimento cerebral, a morfologia das espinhas dendríticas e o período do ciclo circadiano, ou seja, certos processos hipoteticamente associados à neuropatologia da perturbação bipolar e que têm vindo a ser abordados em vários estudos (tabela VI).

MicroARNs, consistem em pequenos ARNs não codificantes, mediadores de mecanismos regulatórios pós-transcricionais e translacionais. Estes regulam a expressão génica e desempenham papéis em vários processos biológicos, incluindo crescimento celular,

proliferação, diferenciação e apoptose. Evidências crescentes sugerem uma desregulação na expressão de miARNs em várias patologias psiquiátricas, incluindo a PB. Expressões alteradas de miARNs foram demonstradas em várias regiões cerebrais (como, córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior e hipocampo) e em amostras periféricas (ou seja, linhas de células linfoblastóides, monócitos, plasma e sangue total) de pacientes com PB. Com base nestes achados, estudos apontam para a existência de várias vias associadas ao crescimento neural, diferenciação, plasticidade sináptica e sinalização neural.

Para além disso, tem sido sugerido, que estes desempenham um papel-chave na regulação da expressão génica e, posteriormente, no risco de PB, portanto, potencialmente atuando como poderosos biomarcadores da doença.

Os miARNs podem ser secretados em corpos multivesiculares derivados de células, como vesículas extracelulares. Estas compreendem exossomas, microvesículas e corpos apoptóticos, que diferem em termos de origem, tamanho e conteúdo, e essas vesículas delimitadas por membrana podem estabilizar miARNs para o transporte em tecidos periféricos (sugerindo uma vantagem sobre miARNs livres detetados em fluidos corporais). Acredita-se que estas vesículas circulantes representem veículos importantes nas comunicações célula a célula, e sabe-se que pelo menos um subconjunto é libertado pelo tecido cerebral na periferia. Nesse sentido, podem conter assinaturas de miARN específicas, que podem levar à deteção precoce de PB e outras perturbações neurodegenerativas graves.

Neste contexto, treze miARNs exossomais mostraram diferenças significativas entre pacientes com PB e indivíduos saudáveis, correlacionadas com várias vias biológicas (Ceylan, D. et al., 2019).⁴⁷

Num estudo de Fries, G. R. et al. (2019), foram identificados 33 microARNs alterados em pacientes com PB⁴⁸, alguns dos quais, coerentes com estudos *post-mortem* anteriores, onde também foram demonstrados níveis reduzidos de expressão de miARN (Moreau, M. P. et al., 2016)⁴⁹. Em termos de regiões cerebrais, foram encontradas alterações específicas de MiARN no córtex cingulado anterior (Azevedo, J. A. et al., 2016).⁵⁰

O principal exemplo de um miARN, que está envolvido na remodelação de estruturas neuronais em consequência da atividade sináptica, é o miARN-134. O MiARN-134 reprime a tradução do Limk1-mARN, uma proteína quinase que influencia o desenvolvimento da espinha dendrítica. A repressão da tradução mediada por miARN é libertada por estímulos exógenos como o BDNF.

Para além disso, o miR-134 específico do cérebro foi recentemente identificado como um potencial regulador do tamanho das espinhas dendríticas (loais pós-sinápticos de transmissão sináptica excitatória em neurónios do hipocampo) e da formação de sinapses. Adicionalmente,

este reprime a tradução do Limk1-mARN, uma proteína quinase que influencia o desenvolvimento da espinha dendrítica.

Os níveis plasmáticos de miR-134 em pacientes com mania bipolar, sem tratamento, demonstraram estar significativamente diminuídos quando comparados com os controles saudáveis, e o nível foi aumentado após a medicação, ao longo de 4 semanas. Assim, esta diminuição dos níveis plasmáticos de miR-134 pode estar diretamente associada à fisiopatologia e gravidade dos sintomas maníacos na PB e este miARN plasmático pode ser considerado como um potencial marcador periférico em episódios maníacos agudos e associar-se a um tratamento eficaz com estabilizadores do humor (Rong, H. et al., 2011).⁵¹

2. Tratamento farmacológico na PB e mecanismos de plasticidade neuronal

2.1. Lítio

Os sais de lítio apresentam propriedades estabilizadoras do humor, anti maníacas, antissuicidas e antidepressivas e são considerados tanto por *guidelines* internacionais como as da NICE e da *British Association of Psychopharmacology*, como a nível nacional pela Direção Geral de Saúde, como um dos fármacos de primeira linha no tratamento de manutenção da perturbação bipolar.^{52,53}

O mecanismo de ação específico do lítio na regulação do humor ainda não está completamente estabelecido. Contudo, parece atuar através da inibição direta da GSK3 β , e dos seus vários efeitos sobre fatores neurotróficos, neurotransmissores, metabolismo oxidativo, apoptose e sistemas biológicos. Para além disso, foi proposto que o lítio exerce os seus efeitos terapêuticos por mecanismos associados à plasticidade neuronal, que é o foco desta revisão (tabela VII).⁵⁴

Assim sendo, o lítio tem vários efeitos neurotróficos e neuroplásticos que podem desencadear alterações a longo prazo na plasticidade sináptica e nas funções da rede neuronal. Também pode aumentar o volume e a densidade da substância cinzenta, melhorando a conectividade da substância branca e aumentando os níveis cerebrais de N-acetil-aspartato, um marcador de viabilidade de função neuronal.⁵⁵

2.1.1. Ações na Plasticidade Neuronal

As perturbações do humor estão associadas ao desequilíbrio funcional nos circuitos mesolímbicos e corticais frontais, onde o lítio, como estabilizador do humor, atua através de

múltiplas vias bioquímicas, incluindo aquelas ativadas por recetores colinérgicos muscarínicos cruciais para a comunicação hipocampo – córtex pré-frontal.

As projeções hipocampais da área intermediária CA1/subículo para o córtex pré-frontal medial (CPFm) estão implicadas nos componentes cognitivos e emocionais das funções executivas e, portanto, é importante perceber se o lítio afeta a plasticidade sináptica na projeção cortical do hipocampo. É de realçar, que disfunções nessas duas áreas contribuem para a fisiopatologia de perturbações neuropsiquiátricas, tais como a perturbação bipolar.

Relativamente à ação sinérgica do lítio com a ativação muscarínica, um estudo de Ruggiero, R. N. et al. (2018), demonstrou que o lítio interage com a neurotransmissão muscarínica para modular diferencialmente a plasticidade sináptica e o acoplamento funcional na via hipocampo-CPFm, sendo a base para alterações subsequentes na comunicação aferente durante a ativação colinérgica. Tanto a função hipocampo-CPFm, quanto a neurotransmissão colinérgica estão envolvidas em processos emocionais, sensibilidade ao stresse e disfunções do humor.

Assim, o lítio atenua a ação muscarínica na potenciação de longa duração (LTP, *Long-term potentiation*) cortical (<20min), mas aumenta a depressão de longa duração (LTD, *Long-term depression*) (>80min). Adicionalmente, o tratamento com lítio promove um acoplamento de frequência cruzada significativo entre as oscilações CA1 theta (3-5Hz) e mPFC low-gamma (30-55Hz).⁵⁶

Ainda no âmbito das alterações dos circuitos mesolímbicos, vários estudos clínicos recentes, utilizando técnicas de neuroimagem funcional, demonstraram disfunção do circuito de recompensa cerebral, que consiste em estruturas inervadas pelo sistema dopaminérgico mesocorticolímbico em pacientes bipolares. De referir, um estudo de Mavrikaki, M. et al., de 2014, cujo objetivo foi avaliar os efeitos da administração aguda e crónica de lítio e aripiprazol nos sistemas de recompensa e nos marcadores de neuroplasticidade celular específicos, nomeadamente a fosforilação de CREB e locais cruciais de fosforilação na subunidade GluA1 dos recetores AMPA e nas subunidades NA1 e NA2B dos recetores NMDA, no prosencéfalo límbico. Este permitiu concluir, que o tratamento crónico com lítio diminui a fosforilação de CREB no córtex pré-frontal e GluA1 e NA2B no núcleo estriado ventral, demonstrando que os processos de recompensa desregulados na PB, podem ser atenuados por estes fármacos, neutralizando os défices de plasticidade neuronal.⁵⁷

Como foi referido anteriormente, um possível mecanismo de ação dos sais de lítio, é através da inibição da GSK3 β , que está envolvida na regulação da plasticidade sináptica.

Esta enzima intracelular está diretamente implicada em vários processos neurais, que se pensa serem relevantes para a fisiopatologia da PB, uma vez que é inibida pelo lítio. Contudo, ainda

permanece desconhecido como a atividade da GSK3 β possa estar envolvida (Kim, W. et al., 2019 e Sousa, R.T. et al., 2015).^{58,59}

Quando fosforilada em serina-9, a GSK3 β torna-se inativa, pela ação do lítio durante os episódios de alteração de humor na PB. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer o papel da GSK3 β como biomarcador-chave nesta patologia e a sua associação com a resposta ao tratamento, bem como um novo alvo terapêutico *per se* (Sousa, R.T. et al., 2015).⁵⁹

Em preparações animais, a inibição de GSK3 β pelo lítio estimula a LTP de sinapses excitatórias, e diminui a LTD. No córtex cerebral humano, o lítio parece ter, também, um papel modulador na plasticidade induzida por estimulação cerebral, uma vez que a ação inibitória do lítio sobre a atividade da GSK3 β favorece uma alteração da plasticidade do tipo LTD para LTP (Voytovych, H. et al., 2012).⁷

Para além disso, estudos genéticos e fisiológicos têm implicado o corpo estriado na PB, sendo assim importante, examinar os papéis funcionais de GSK3 β e de um dos seus substratos, CRMP2, dentro deste núcleo da base. Kim, W. et al. (2019) demonstram que GSK3 β e o seu substrato CRMP2 regulam criticamente a estrutura de neurónios espinhosos médios e as suas funções, especificamente dentro da via indireta da rede dos gânglios da base, onde desempenham um papel crítico na manifestação do comportamento maníaco da PB. Em adição, e visto haver alguns dados inconclusivos, o lítio pode exercer o seu efeito na PB através de um mecanismo independente de GSK3 β , para além deste mecanismo mediado pela inibição de GSK3 β .⁵⁸

Outro possível alvo da ação do lítio com interação com a plasticidade neuronal é a bifosfato nucleotidase 2 (BPNT2, *5'-Bisphosphate Nucleotidase 2*), que é inibida pelo lítio. A BPNT2 está localizada no aparelho de Golgi, onde metaboliza os subprodutos das reações de sulfatação de glicosaminoglicanos, estando implicada na sulfatação de condroitina cerebral, que é um componente importante das redes peri neuronais. Esta faz parte da matriz extracelular neuronal especializada que medeia a plasticidade sináptica e regula certos comportamentos. Assim, a perda de BPNT2 no sistema nervoso diminuiria a condroitina-4-sulfatada e as redes peri neuronais, o que levaria a anormalidades comportamentais (Eisele, B. S. et al., 2021).⁶⁰

Outro foco no mecanismo de ação do lítio prende-se com as vias de sinalização *Mitogen-activated protein kinase kinase* (MEK)/ *Extracellular signal-regulated kinases* (ERKs). O lítio aumenta a fosforilação das ERKs e da Akt e promove o crescimento de neuritos (prolongamentos neuronais – axónios ou dendrites) em células de neuroblastoma N2a de camundongo (N2a). A inativação da sinalização da MEK/ERKs com um inibidor da MEK inibe o crescimento dos prolongamentos neuronais, mas aumenta a ativação da Akt em células N2a tratadas com lítio. Ainda de referir, que a inativação da sinalização de fosfoinosítide-3-quinase (PI3K,

Phosphoinositide 3-kinases) /Akt com um inibidor de PI3K aumenta tanto a ativação de ERKs induzidas por lítio quanto o crescimento de prolongamentos neuronais induzido por lítio. Assim, a ação do lítio no crescimento destes axónios e dendrites em células N2a é regulado pelas vias MEK/ERKs e PI3K/Akt e requer a ativação da sinalização MEK/ERKs (Wang, Z. et al., 2011)⁶¹.

Estudos indicam que existem alterações nas vias ERK e JNK no cérebro de pacientes com perturbação bipolar. No entanto, num outro estudo de Valvassori, S.S. et al., de 2019, não foi encontrada correlação significativa entre as vias ERK1/2 e JNK1/2 e os efeitos antimaníacos dos estabilizadores do humor, lítio e valproato, num modelo animal de mania induzida por dextroanfetamina (d-AMPH).⁶²

Noutro estudo de Valvassori, S.S. et al., de 2017, com o objetivo de investigar os efeitos de estabilizadores do humor, especificamente lítio e valproato, na via de sinalização PI3K/Akt em cérebros de ratos submetidos ao modelo animal de mania induzido por ouabaína, conclui-se que ambos revertem a hiperatividade relacionada à ouabaína, sendo que esta diminuiu os níveis de p-PI3K, p-Akt e p-GSK3 β . Portanto, reforçando o papel na inibição dos estabilizadores do humor na via GSK3 β .⁶³

Outras vias potencialmente implicadas na fisiopatologia da PB, estão associadas com a sinalização alterada ao nível do óxido nítrico. Este parece afetar diretamente a libertação de neurotransmissores e as cascatas de plasticidade sináptica, sendo que o lítio demonstrou regular os níveis de NO em modelos pré-clínicos. Sousa, R.T et al., 2014, conclui num estudo, que o tratamento com lítio aumenta significativamente os níveis plasmáticos de NO após 6 semanas de tratamento em comparação com os níveis basais na depressão bipolar.

Neste contexto, seriam necessários mais estudos com amostras maiores para confirmar os efeitos do lítio na via de sinalização do óxido nítrico e a sua associação com a plasticidade sináptica e terapêutica da PB.⁶⁴

2.1.2. Alterações na atividade cerebral

Todas as atividades cerebrais, tanto cognitivas como sensoriais, estão associadas a uma atividade oscilatória específica, orientadas por oscilações cerebrais específicas. Sendo que, algumas alterações dessa mesma atividade foram observadas na PB.

Estudos de eletroencefalografia em estado de repouso mostraram consistentemente que o lítio aumenta as oscilações delta e teta em redes de modo padrão (*default mode network*). As redes cognitivas baseadas em tarefas diferem das redes em estado de repouso (*resting-state networks*), sendo importante as alterações induzidas pelo lítio nas respostas oscilatórias beta evocadas em pacientes com perturbação bipolar. O lítio estimula as cascatas neuroplásticas e as

oscilações beta tornam-se proeminentes durante essas mesmas alterações neuroplásticas. Respostas oscilatórias beta excessivamente aumentadas nos pacientes tratados com lítio podem ser indicativas de ativação excessiva de grupos de neurónios de certas redes cognitivas e modulação GABAérgica disfuncional durante a atividade cognitiva (Atagün, M.I. et al., 2014).⁵⁵

2.1.3. Alterações Neuroanatômicas

Os efeitos da duração do tratamento com lítio nas estruturas profundas da substância cinzenta na PB não são bem conhecidos. Num estudo de caso-controlo de Vecchio, D. et al. (2020), com recurso a ressonância magnética, foram obtidas as medidas de sete estruturas de substância cinzenta profunda (hipocampo, amígdala, caudado, núcleo accumbens, putamen, globo pálido e tálamo), com o objetivo de testar a hipótese de que as características das estruturas da substância cinzenta profunda estão associadas à duração do tratamento com lítio e à fenomenologia clínica. Conclui-se, que pacientes com PB não tratados com lítio apresentam anormalidades na forma do núcleo accumbens, e que o tratamento com lítio poderia atuar modulando essas características morfométricas como parte do seu mecanismo de ação na estabilização do humor.⁸

De acrescentar ainda, que a monoterapia com lítio em pacientes com PB foi associada ao aumento da conectividade entre a amígdala e o córtex pré-frontal medial, num estudo realizado, após 8 semanas de tratamento, correlacionando-se com a melhoria clínica na semana 2 e na semana 8, medida com a escala de impressão clínica global de gravidade (CGI-I, *Clinical Global Impression – Improvement scale*) (Altinay, M. et al., 2017).⁶⁵

Outra área cerebral com especial enfoque na perturbação bipolar, é o córtex cingulado anterior (CCA), visto que é uma área chave na regulação do humor. Num estudo com a avaliação dos níveis de metabolitos cerebrais (N-acetil aspartato, creatina, colina, mio-inositol e níveis de glutamato) no CCA, antes e após monoterapia com lítio, conclui-se que o glutamato no CCA e glutamato + glutamina aumentaram significativamente após seis semanas de terapia. Em relação à associação com melhoria clínica, os remitentes apresentaram aumento nos níveis de mio-inositol após o tratamento em comparação com os não remitentes. Os presentes achados reforçam o papel da ciclagem glutamato-glutamina no CCA e da via mioinositol como alvos-chave para os efeitos terapêuticos do lítio na PB (Machado-Vieira, R. et al., 2015).⁶⁶

2.1.4. Alterações das Neurotrofinas induzidas pelo lítio

Num estudo com objetivo de investigar os efeitos do lítio, valproato e butirato de sódio, sobre o BDNF, NGF e GDNF no cérebro de ratos submetidos a um modelo animal de mania induzida

por ouabaína, conclui-se que ouabaína diminui os níveis destes fatores neurotróficos no hipocampo e córtex frontal e que o tratamento com estes fármacos reverte essas mesmas alterações. Para além disso, o lítio, o valproato e o butirato de sódio, *per se*, aumentaram os níveis de NGF e GDNF no hipocampo (Varela, R. B. et al., 2015).⁵

Noutro estudo de Valvassori, S. S. et al., de 2017, com a utilização de lítio e tamoxifeno para avaliar as alterações dos fatores neurotróficos associadas aos processos de formação da memória, demonstrou-se, mais uma vez, que o lítio aumenta os níveis de BDNF no hipocampo.⁶⁷

A estreita relação espacial da pré e pós-sinapse com um processo de astrócitos, células da glia, sugere que as ações dos estabilizadores do humor, como o lítio e o valproato, nos astrócitos possam ser de especial relevância. Desta forma, a análise da produção do BDNF em astrócitos sob terapêutica com estes fármacos, demonstrou um aumento do nível de BDNF extracelular sob terapêutica com valproato, enquanto com lítio existiu uma redução. Adicionalmente, o valproato, aumentou os níveis intracelulares de BDNF, enquanto a exposição ao lítio não levou a diferenças significativas em relação às células controlo. Portanto, existe a possibilidade de que estes fármacos tenham efeitos divergentes na produção de BDNF de astrócitos e que tenham um papel essencial na regulação do BDNF não apenas nos neurónios, mas também nos astrócitos. Estas descobertas podem formar a base de uma nova abordagem direcionada aos astrócitos para o desenvolvimento de medicamentos eficazes para tratar a PB (Nishino, S. et al., 2012).⁶⁸

2.2. Outros fármacos

2.2.1. Eritropoietina

A eritropoietina (Epo) está envolvida na plasticidade neuronal, através de mecanismos de neurogénese e de alterações dos níveis do BDNF e, portanto, é uma potencial candidata para tratamento de perturbações afetivas.

Em termos neuroanatômicos, a melhoria da memória associada à Epo pode ser mediada pela reversão da perda de substância cerebral num subcampo do hipocampo esquerdo, podendo ser uma opção terapêutica adjuvante para pacientes com perturbações afetivas, que apresentam comprometimento da neuroplasticidade e da cognição (Miskowiak, K.W. et al., 2015).⁶⁹

2.2.2. Análogo Peptídeo semelhante a Glucagon 1 (GLP-1)

O sistema GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*), conhecido pelos seus efeitos insulínótropicos, também tem sido associado a inúmeros efeitos regulatórios no processamento cognitivo e

emocional. Os agonistas dos recetores GLP-1 apresentam propriedades neuroprotetoras e antidepressivas/ansiolíticas.

Os análogos do GLP-1, como liraglutide, têm sido propostos como um tratamento adjuvante promissor na PB, sendo que parecem reverter as alterações oxidativas e neurotróficas do hipocampo induzidas por dextroanfetamina, num modelo de mania. Quando utilizada em conjunto com o lítio, aumenta os efeitos antioxidantes do lítio e reverte as alterações de BDNF no córtex pré-frontal e no hipocampo. Para além disso, contraria o ganho ponderal induzido pelo lítio. Portanto, pode reverter algumas alterações comportamentais e combinada com o lítio aumentou as propriedades estabilizadoras do humor e neuroprotetoras (Filho, A. J. M. C. et al., 2020).⁷⁰

3. Tratamento não farmacológico na PB e mecanismos de plasticidade neuronal

Para além do tratamento farmacológico na PB, os tratamentos adjuvantes não farmacológicos são também de extrema importância no controle desta patologia. Na tabela VIII, encontram-se os vários artigos com enfoque nestes potenciais tratamentos adjuvantes que têm implicações na plasticidade neuronal associada à PB.

3.1. Atividade Física e Plasticidade Neuronal na PB

A atividade física e a dieta têm influências importantes na saúde e plasticidade do sistema nervoso, afetando eventos moleculares relacionados com o metabolismo energético e a plasticidade sináptica. O BDNF é um dos fatores estimulados pela atividade física e que atua na interface do metabolismo e da plasticidade neuronal (Gomez-Pinilla, F., 2011).⁷¹

Num estudo de Schuch, F.B. et al., de 2015, com o objetivo de avaliar o efeito de uma única sessão de exercício aeróbico máximo nos níveis séricos periféricos de BDNF em pacientes com PB em comparação com controlos saudáveis e organizados por idade e sexo, conclui-se que pacientes com PB apresentaram níveis séricos de BDNF mais elevados, tanto pré quanto pós-exercício. Para além disso, mulheres com PB tiveram um aumento significativo de BDNF sérico em resposta ao protocolo de exercício, possivelmente devido a interação entre hormonas sexuais e moléculas envolvidas na plasticidade neuronal.⁷²

Por outro lado, num modelo animal, onde foram testados os efeitos da atividade física e da melatonina nos níveis de BDNF foram encontrados dados inconsistentes, onde o exercício físico aumentou o BDNF no hipocampo no grupo controlo, mas não afetou significativamente os níveis

de BDNF no modelo animal de mania. Assim, sugeriu-se que outros mecanismos para além do BDNF hipocampal poderiam estar implicados (Kirshenbaum, G.S. et al., 2014).⁷³

Em termos neuroanatómicos, foram encontradas algumas alterações, com a utilização da anisotropia fracionada, que se correlacionam com a prática de atividade física, tanto diurna como noturna, em pacientes com PB e controlos saudáveis. Estes achados podem ser parcialmente explicados por uma regulação positiva da expressão do BDNF, já que esta neurotrofina tem sido consistentemente relacionada com o aumento do volume da substância cinzenta e evidências também apontam para uma relação com a mielinogénese e a microestrutura da substância branca. Alternativamente, níveis mais altos de aptidão cardiorrespiratória levam a melhorias no fluxo sanguíneo cerebral, resultando num aumento do volume cerebral e integridade da substância branca. Assim, este pode ser visto como um potencial tratamento adjuvante nesta perturbação afetiva, já que pacientes bipolares apresentam reduções generalizadas na anisotropia fracionada em vários grandes tratos da substância branca (Verkooijen, S. et al., 2017).⁷⁴

3.2. Psicoterapia e Plasticidade Neuronal na PB

No tratamento da perturbação bipolar, a farmacoterapia tem um papel central, sendo indispensável. Contudo, é comum existir um abandono terapêutico, recidivas e até mesmo sintomas residuais. Neste sentido, é importante promover o aumento da adesão farmacológica, e estratégias de *coping*, que permitam melhorar a qualidade de vida de cada paciente, através de intervenções psicoterapêuticas como a psicoeducação. Esta consiste, normalmente, em 6 a 21 sessões estruturadas que se concentram em fornecer informações sobre a etiologia da perturbação, tratamentos, curso da doença, estratégias para identificar pródromos/sinais de alerta precoce de recaída e estratégias de *coping* com o diagnóstico.

Em termos da repercussão desta terapêutica, ao nível da plasticidade neuronal, quando comparados os níveis séricos de BDNF, NGF e GDNF em adultos jovens com PB em tratamento apenas farmacológico e terapêutica combinada (farmacológico + psicoeducação), observou-se uma maior eficácia na melhoria dos sintomas depressivos e no aumento dos níveis de GDNF. (Wiener, C.D., et al., 2017).⁷⁵

Adicionalmente, a psicoeducação parece, também, estar associada a alterações anatómicas da conectividade frontolímbica em pacientes com PB. Num estudo com DTI longitudinal, houve uma diminuição do coeficiente de difusão média no fascículo uncinado esquerdo após psicoeducação, sugerindo efeitos benéficos nos feixes frontolímbicos. Como os níveis mais altos do coeficiente de difusão média estão associados a danos na mielina, uma possível explicação

para esta alteração, seria o aumento da mielinização após a psicoeducação. (Favre, P. et al, 2016).⁷⁶

Num outro estudo, com recurso a imagem por ressonância magnética funcional, pacientes bipolares eutímicos demonstraram melhoria clínica significativa, após psicoeducação, com aumento da atividade dos giros frontais inferiores e tendência à diminuição da atividade do hipocampo direito e giro parahipocampal. Esses resultados sugerem que o desequilíbrio entre o controlo cognitivo e os sistemas de processamento de emoções que caracterizam os episódios agudos da PB podem persistir durante os períodos eutímicos. Para além disso, esse desequilíbrio pode ser melhorado pela psicoeducação, que melhora o controlo cognitivo e modula as flutuações emocionais na PB (Favre, P. et al., 2013).⁷⁷

Portanto, a psicoeducação parece ser um processo de aprendizagem que promove o aumento dos níveis de GDNF, consequentemente prevenindo as oscilações de humor e que tem repercussões ao nível da conectividade cerebral na via frontolímbica. Para além disso, é um tratamento benéfico e custo-efetivo em termos de prevenção de recaídas e pode ser utilizado como tratamento adjuvante para a PB.^{75,76}

3.3. Suplementação alimentar

As perturbações afetivas estão associadas a anormalidades estruturais e funcionais fronto-límbicas e défices de ácidos gordos polinsaturados ómega-3 (n-3 PUFA, *Omega-3 polyunsaturated fatty acids*), incluindo o ácido eicosapentaenóico (EPA, *Eicosapentaenoic acid*) e ácido docosahexaenóico (DHA, *Docosahexaenoic acid*). Evidências emergentes também sugerem que n-3 PUFA, que são enriquecidos em óleo de peixe, promovem plasticidade e conectividade cortical. Neste contexto, um estudo de Li, W. et al., de 2021, concluiu que anormalidades na organização da rede neuronal relacionada com a emoção, observadas em jovens com alto risco de depressão bipolar, podem ser passíveis de modificação através da suplementação com óleo de peixe. Foi demonstrado, que em comparação com controlos saudáveis, os pacientes exibiram níveis mais baixos de EPA + DHA de eritrócitos, coeficientes de agrupamento de rede mais baixos, menor eficiência global e menor conectividade nas regiões fronto-límbicas. Após 12 semanas de suplementação com óleo de peixe e comparando com grupo placebo, todas estes parâmetros aumentaram significativamente. Ainda assim, e dada que a duração da suplementação com óleo de peixe foi relativamente curta e o tamanho da amostra foi relativamente pequeno, seriam necessários mais estudos, para determinar se a suplementação de óleo de peixe, previamente ao início dos sintomas de humor, poderia mitigar

as anormalidades na organização da rede neuronal relacionadas com a emoção e a desregulação progressiva do humor em jovens de alto risco.⁷⁸

Conclusão

A perturbação bipolar é uma doença crónica e severa, que afeta fortemente a qualidade de vida dos pacientes. Apesar da gravidade desta patologia e da alta prevalência, os mecanismos fisiopatológicos ainda não são completamente conhecidos, o que se repercute em tratamentos com uma eficácia limitada.

Embora estudos genéticos e familiares sugiram fortemente que uma base neurobiológica possa estar subjacente à fisiopatologia da PB, a sua etiologia ainda é pouco compreendida. Sabe-se que esta é multifatorial, com interação de fatores genéticos e ambientais. No entanto, os achados ainda são algo divergentes, com diferentes genes potencialmente implicados, alguns dos quais, relacionados com processos de neuroplasticidade, como a proteína Homer 1, o gene MKLN1 e alterações de metilação de ADN.

Para além dos fatores etiológicos, é também de especial importância encontrar um biomarcador para esta patologia, dado que facilitaria o diagnóstico e início precoce do tratamento, com consequente melhoria do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes. O BDNF tem sido o mais investigado, e parece existir uma correlação entre baixos níveis deste fator e a atividade da doença. Contudo estes achados não são unânimes entre os diversos estudos. Outros fatores neurotróficos e microARNs também têm sido propostos como biomarcadores para a perturbação bipolar. Todavia, existem poucos artigos, apesar dos resultados promissores.

Assim, a perturbação bipolar parece estar intimamente correlacionada com as alterações cerebrais ao nível da plasticidade neuronal, facto este que é suportado pelas alterações provocadas por tratamentos eficazes na PB, como o lítio e outros estabilizadores do humor. No entanto, os tratamentos atuais ainda são insuficientes, dado que muitos pacientes são refratários às terapêuticas de primeira linha, pelo que a descoberta de novos alvos é crucial para um melhor controlo da doença.

Concluindo, os grandes avanços nas técnicas de neuroimagem, mas também na área de genética molecular, levaram à descoberta de potenciais vias implicadas nesta patologia, diretamente correlacionadas com fenómenos de neurogénese e plasticidade sináptica. Ainda assim, é necessário continuar a investir e a criar novos estudos com vista a uma melhor compreensão de todos estes mecanismos fisiopatológicos, com o consequente desenvolvimento de novos e melhores tratamentos.

Apêndice

Tabela I Artigos com enfoque em achados neuroimagiológicos na PB.

Autor	Ano de publicação	Objetivo do estudo	Resultados / Conclusões
Chepenik, L. G. et al. ⁹	2012	Associações da estrutura e função no hipocampo na PB.	Menor volume do hipocampo correlaciona-se com desempenho prejudicado na PB, com alterações na memória verbal.
Shi, J. et al. ¹¹	2018	Diferenças entre sexos da estrutura hipocampal na PB.	Pacientes com PB têm volume hipocampal esquerdo/direito diminuído comparado com controles saudáveis.
Han, K. M. et al. ¹⁰	2019	Volumes de sub-regiões do hipocampo na PDM e PB.	Reduções de volume de sub-regiões do hipocampo na PDM e PB.
Savitz, J. B. et al. ¹²	2011	Volume da Habénula na PB e PDM.	Redução no volume da habénula mais pronunciada na PB não medicada em fase depressiva.
Tang, L. R. et al. ¹³	2014	Estudo morfométrico do córtex insular na depressão bipolar.	Pacientes com PB apresentam volumes de substância cinzenta diminuídos na ínsula posterior direita e ínsula anterior ventral esquerda e volumes aumentados na ínsula anterior dorsal esquerda.
Sprooten, E. et al. ¹⁴	2013	Integridade da substância branca como um endofenótipo da PB.	Genes implicados na PB foram diferencialmente associados à AF em indivíduos de alto risco familiar para PB.
Haarman, B. C. M. et al. ¹⁵	2016	Imagem com tensor de difusão na PB eutímica.	Diferenças microestruturais na substância branca são menos pronunciadas em pacientes com PB eutímicos.
Zhang, L. et al. ¹⁶	2020	Atividade neural espontânea e conectividade funcional das sub-regiões do GFID na PB.	Atividade local e a conectividade funcional foram alteradas em sub-regiões específicas do GFID na PB.

Tabela II Artigos com enfoque em alterações nas vias de sinalização celular na PB.

Autor	Ano de publicação	Objetivo do estudo	Resultados / Conclusões
Ren, X. et al. ¹⁷	2014	Alteração da CREB no cérebro <i>post mortem</i> de indivíduos com perturbação bipolar e esquizofrenia.	Expressão desta proteína está significativamente diminuída na fração nuclear do córtex pré-frontal dorsolateral e giro cingulado.
Machado-Vieira, R. et al. ¹⁸	2015	Alterações da expressão de mARN da via AKT1/mTOR na PB.	Diminuições na expressão de mARN de AKT1 e mTOR no sangue.
Vanderplo w, A. M. et al. ¹⁹	2021	Alterações na via Akt-mTOR na PB e a sua associação com as perturbações cognitivas na PB.	A hipoatividade de Akt-mTOR na PB correlaciona-se comos défices cognitivos associados à estrutura e função neuronal alteradas.
Beasley, C. L., et al. ²¹	2020	Composição de ácidos gordos pré-frontais na esquizofrenia e perturbação bipolar com associação com a expressão de Relina.	Fosfolipídios e ácidos gordos no córtex dorsolateral não diferem entre pacientes com esquizofrenia, PB e controlos saudáveis.
Brietzke, E. et al. ²⁰	2018	Impacto do IMC na expressão génica de mediadores da via Relina em indivíduos com esquizofrenia e perturbações afetivas.	A expressão de genes relacionados à via relina difere entre indivíduos com esquizofrenia e perturbações afetivas e controlos saudáveis, com maior vulnerabilidade associada a maior IMC.

Tabela III Artigos com enfoque em alterações genéticas na PB.

Autor	Ano de publicação	Objetivo do estudo	Resultados / Conclusões
Benedetti, F. et al. ²³	2018	Alterações da estrutura e função cerebral associadas a variante do gene Homer 1 na PB.	rs7713917 influenciou a estrutura e função da substância cinzenta e branca do cérebro na PB, efeitos do lítio na estrutura da substância branca e resposta antidepressiva à cronoterapia.
Nassan, M. et al. ²⁴	2017	Associação de Muskelein com PB de início precoce num estudo de associação de genoma completo.	MKLN1 está associado à PB de início precoce e regula a transmissão celular de recetores GABA-A na transmissão sináptica e plasticidade neuronal.
Ho, A. M. C. et al. ²⁵	2019	Diferenças na metilação de ADN em todo o genoma entre os CPFDL e CT na PB.	Pacientes com PB apresentaram anormalidades estruturais tanto no CPFDL como no CT associadas a alterações de metilação de ADN.

Tabela IV Artigos com enfoque em alterações no BDNF na PB.

Autor	Ano de publicação	Objetivo do estudo	Resultados / Conclusões
Rabie, M. A. et al. ²⁶	2014	Investigar os níveis séricos de BDNF em pacientes com PB durante episódios maníacos e depressivos e a sua utilidade clínica na PB em comparação com outras perturbações psiquiátricas.	Níveis baixos de BDNF estão fortemente associados às fases ativas da PB, em episódios depressivos e maníacos.
Chiou, Y. & Huang, T. ²⁷	2019	Níveis séricos de BDNF em pacientes com PB agrupados por idade, sexo e índice de massa corporal (IMC) por um período de doze anos.	BDNF demonstra exatidão moderada na distinção entre pacientes com PB e controlos saudáveis, tendo níveis de BDNF mais baixos.
Aas, M. et al. ²⁸	2019	Papel do BDNF plasmático em indivíduos com perturbações mentais graves em relação com número de episódios, estado atual de remissão e experiências de trauma na infância.	Pacientes com perturbação mental grave apresentam níveis reduzidos de BDNF.
Soares, A.T. et al. ²⁹	2016	Níveis de BDNF em pacientes com PB eutímicos com idade > 50 anos.	Pacientes com PB e idade > 50 anos têm níveis séricos mais baixos de BDNF em comparação com controlos saudáveis. Esses efeitos parecem ser específicos para pacientes com PB tipo I.
Tunca, Z. et al. ⁴	2014	Interação entre GDNF e o BDNF nos diferentes episódios da PB.	Níveis de BDNF significativamente mais baixos durante a mania e depressão em comparação com eutímia e controlos saudáveis. Relação GDNF/BDNF maior no estado maníaco em comparação com eutímia e controlos saudáveis.
Çinar, R. K. et al.	2016	Expressões de mRNA periférico de biomarcadores de stresse em fase maníaca da PB.	Níveis de mRNA de BDNF e do ativador do plasminogénio tecidual estão diminuídos durante episódios de mania em comparação com controlos saudáveis.
Poletti, S. et al. ³¹	2017	Associação entre níveis séricos de BDNF e volume de substância cinzenta em pacientes com PB.	Pacientes com PB apresentam níveis séricos de BDNF significativamente mais elevados.
Benedetti, F. et al. ³⁴	2017	Correlação entre trauma na infância, 5-HTTLPR e níveis séricos de BDNF em pacientes com PB.	Trauma precoce e genótipo do 5-HTTLPR foram negativamente associados aos níveis séricos de BDNF em pacientes adultos com depressão bipolar.
Baykara, B. et al. ³²	2020	Associação com idade de início e duração da PB e os níveis de BDNF.	Níveis de BDNF mais baixos na PB em idade pediátrica. Níveis reduzidos de BDNF foram associados à duração da doença em adultos com PB.
Barbosa, I.G. et al. ³³	2013	Avaliar os níveis plasmáticos de BDNF em pacientes com PB de longa duração.	Pacientes com PB de longa duração (média o estudo de 23,4 anos) têm níveis circulantes aumentados de BDNF.

Södersten, K. et al. ³⁵	2014	Anormalidade nos níveis séricos de BDNF e proBDNF em pacientes com PB estabilizada.	Os níveis de BDNF e a razão BDNF /proBDNF foram significativamente maiores nos pacientes com PB e os níveis séricos de proBDNF foram significativamente mais baixos.
Dell'Osso, B. et al. ³⁶	2014	Diferenças na metilação do gene promotor do BDNF em pacientes com perturbações de humor, comparando indivíduos unipolares e bipolares, com base na fase da doença, sexo, idade e prescrição de psicotrópicos.	Níveis mais elevados de metilação do promotor do gene BDNF em pacientes com PB II e PDM, em comparação com PB I. Os níveis de metilação dos pacientes em fase depressiva foram significativamente maiores, comparados com fase maníaca/mista. Sexo e idade não parecem influenciar os níveis de metilação.
Carlberg, L. et al. ³⁷	2014	Alterações da metilação do ADN do BDNF em promotores específicos associadas à resposta à terapêutica antidepressiva em perturbações afetivas (PB e PDM).	A metilação do promotor do exão I do BDNF está aumentada em indivíduos PDM em comparação com indivíduos com PB. O aumento da metilação foi significativamente associado à terapêutica antidepressiva, mas não às características clínicas da depressão, como a gravidade dos sintomas.
Nassan, M. et al. ³⁸	2020	Interação entre a metilação do promotor BDNF com o genótipo Val66Met na PB.	A PB de início precoce está associada ao aumento da metilação CpG criada pelo alelo Val=G da variância Val66Met.
Chen, S. et al. ³⁹	2014	Comparação dos níveis plasmáticos de BDNF e o efeito das variantes do gene BDNF Val66Met em várias perturbações mentais.	Os perfis plasmáticos de BDNF em diferentes perturbações mentais não são afetados pelas variantes do gene BDNF Val66Met, mas pelo processo e progressão da própria doença.
Bo, C. et al. ⁴⁰	2016	Efeito do polimorfismo do BDNF nos volumes do hipocampo e no desempenho da memória em populações adultas com PB tipo I e PDM.	Polimorfismo BDNF val66met correlaciona-se com as anormalidades neuroanatômicas e cognitivas comumente observadas em pacientes com PB.
Zeni, C.P. et al. ⁴¹	2013	Avaliar o papel do polimorfismo Val66Met no gene BDNF no desempenho de crianças e adolescentes com PB.	Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos Val/Val e Val/Met+Met/Met.
Afjeh, S. S. A. et al. ⁷⁹	2021	Impacto da variante BDNF na predisposição à PB, comportamento suicida e resposta ao tratamento com lítio.	Os resultados obtidos mostraram associação significativa de diferentes genótipos de rs6265 com suscetibilidade bipolar, tendência ao suicídio, ideação suicida, bem como com várias respostas dos pacientes ao tratamento.

Tabela V Artigos com enfoque em alterações de fatores neurotróficos na PB.

Autor	Ano de publicação	Objetivo do estudo	Resultados / Conclusões
Liu, X. et al. ⁴²	2014	Níveis séricos de fator de VEGF, FGF-2, NGF e IGF-1 em pacientes com PB.	Níveis séricos de FGF-2, NGF e IGF-1 significativamente superiores na PB do que aqueles em controlos saudáveis, embora não tenha havido diferença estatística no nível sérico de VEGF entre os dois grupos. O nível sérico de NGF foi significativamente correlacionado com a duração da PB e os tempos de episódios maníacos anteriores.
Kim, Y.k. et al. ⁴³	2013	Papel do IGF-1, β -NGF e BDNF na perturbação bipolar.	IGF-1 foi significativamente maior em pacientes com PB do que em controlos saudáveis. Níveis mais elevados de IGF-1 aumentaram substancialmente o risco de PB I. A gravidade dos sintomas maníacos não foi associada a nenhum dos fatores neurotróficos.
Safari, R. et al. ⁴⁴	2014	Novas alterações em regiões potencialmente reguladoras do GDNF.	Possível associação entre a PB e os locais potencialmente reguladores de GDNF.
Tunca, Z. et al. ⁴⁵	2015	Alterações do GFNF em quatro perturbações psiquiátricas.	Níveis de GDNF foram significativamente mais altos na PB em fase maníaca e mais baixos na esquizofrenia em comparação com controlos saudáveis
Shibata, T et al. ⁴⁶	2013	A alteração do HIF-1 e os seus genes-alvo em pacientes com perturbações afetivas.	Expressão aumentada de mRNA de HIF-1 α e HIF-1 β , bem como os genes-alvo, VEGF e PFKFB3 em pacientes com PDM e PB em estado depressivo em comparação com controlos saudáveis.
Loch, A. et al. ⁶	2014	Níveis de NT-3 e NT-4/5 em indivíduos com PB tipo I ou II sem medicação num episódio depressivo atual, antes e após 6 semanas de monoterapia com lítio.	Os níveis de NT-3 e NT-4/5 estão aumentados na fase depressiva da PB, o que parece estar diretamente associado à duração da doença.

Tabela VI Artigos com enfoque em MicroARNs como biomarcadores da PB.

Autor	Ano de publicação	Objetivo do estudo	Resultados / Conclusões
Ceylan, D. et al. ⁴⁷	2019	MicroARNs exossomais circulantes na perturbação bipolar.	Treze miARNs demonstraram diferenças significativas entre pacientes com PB e indivíduos saudáveis
Fries, G. R. et al. ⁴⁸	2019	Investigação vesículas extracelulares periféricas de microARNs na PB.	33 microARNs significativamente alterados em pacientes com PB.
Moreau, M. P. et al. ⁴⁹	2016	Perfis de expressão de MicroARN em amostras cerebrais <i>post-mortem</i> de indivíduos com esquizofrenia e PB.	Dos miARNs analisados, 19% apresentaram evidência positiva de expressão alterada. Ambas as condições foram associadas a níveis reduzidos de expressão de miARN, com um efeito muito mais pronunciado observado para a PB.
Azevedo, J. A. et al. ⁵⁰	2016	Alterações da rede de microARN no córtex cingulado anterior de pacientes com depressão unipolar e bipolar.	Alterações específicas de miARN no córtex cingulado anterior.
Rong, H. et al. ⁵¹	2011	Níveis plasmáticos de microARN-134 antes e após o tratamento em fase maníaca da PB.	Níveis plasmáticos de miR-134 estavam significativamente diminuídos em fase maníaca e aumentaram após a medicação.

Tabela VII Artigos com enfoque nas alterações da plasticidade neuronal com tratamentos farmacológicos na PB.

Autor	Ano de publicação	Objetivo do estudo	Resultados / Conclusões
Ruggiero, R. N. et al. ⁵⁶	2018	Modulação da via muscarínica da plasticidade sináptica e acoplamento teta-gama na via hipocampo-pré-frontal pelo lítio.	O lítio atenua a potenciação muscarínica da LTP cortical, mas aumenta a potenciação muscarínica da LTD.
Mavrikaki, M. et al. ⁵⁷	2014	Efeitos da administração aguda e crônica do lítio e aripiprazol nos sistemas de recompensa e marcadores moleculares de neuroplasticidade em regiões distintas do prosencéfalo límbico.	Diminui a fosforilação de CREB no córtex pré-frontal e GluA1 e NA2B no núcleo estriado ventral
Kim, W. et al. ⁵⁸	2019	Examinar os papéis funcionais da GSK3 β e de um dos seus substratos, CRMP2, dentro do corpo estriado.	GSK3 β e seu substrato CRMP2 regulam criticamente a estrutura de neuritos e as suas funções especificamente dentro da via indireta da rede dos gânglios da base. O lítio pode exercer o seu efeito na PB por um mecanismo independente de GSK3 β , além do mecanismo mediado por inibição de GSK3 β
Sousa, R.T. et al. ⁵⁹	2015	Utilização de lítio e aumento dos níveis de GSK3 β fosforilada com serina-9 plaquetária na PB não tratada durante episódios depressivos.	O lítio inativa a GSK3 β na PB durante episódios de humor. Não foi observada associação direta com a fisiopatologia da PB.
Voytovych, H. et al. ⁷	2012	Papel do lítio como potencial modulador na plasticidade induzida por estimulação cerebral.	Ação inibitória do lítio sobre a atividade da GSK3b favorece uma alteração da plasticidade do tipo LTD para LTP.
Altinay, M. et al. ⁶⁵	2018	Efeitos da monoterapia com lítio na conectividade do estado de repouso entre o córtex pré-frontal ventromedial e a amígdala na PB.	Correlaciona-se com a melhoria clínica global dos pacientes com PB.
Eisele, B. S. et al. ⁶⁰	2021	Importância da sulfatação de condroitina no cérebro na PB	BPNT2, um alvo conhecido do lítio, é importante para a sulfatação de glicosaminoglicanos no cérebro
Wang, Z. et al. ⁶¹	2011	Indução de crescimento de prolongamentos neuronais pela ação do lítio nas vias de sinalização MEK/ERKs.	O lítio aumenta a fosforilação de ERKs e Akt e promove o crescimento de axônios e dendrites em células de neuroblastoma N2a de camundongos.
Valvassori, S.S. et al. ⁶²	2019	Avaliar os efeitos do lítio e do valproato na via comportamental e de sinalização ERK1/2/JNK1/2 num modelo animal de mania induzida por d-AMPH.	Efeitos maníacos induzidos por d-AMPH e os efeitos antimaníacos dos estabilizadores do humor, não estão relacionados com alteração nas vias ERK1/2 e JNK1/2.

Valvassori, S.S. et al. ⁶³	2017	Efeitos de estabilizadores do humor, lítio e valproato, na via de sinalização PI3K/Akt.	Revertem a hiperatividade relacionada à ouabaína, sendo que esta diminuiu os níveis de p-PI3K, p-Akt e p-GSK3β.
Sousa, R.T et al. ⁶⁴	2014	Alteração dos níveis de óxido nítrico em indivíduos com PB durante episódios depressivos após terapêutica com lítio.	Tratamento com lítio aumenta significativamente os níveis plasmáticos de NO após 6 semanas de tratamento em comparação com os níveis basais na depressão bipolar.
Atagün, M.I. et al. ⁵⁵	2014	Efeitos do lítio nas respostas oscilatórias beta evocadas e relacionadas com a PB.	Os níveis séricos de lítio foram correlacionados com as respostas beta.
Vecchio, D. et al. ⁸	2020	Características das estruturas profundas da substância cinzenta na PB estão associadas à duração do tratamento com lítio e à fenomenologia clínica.	Pacientes com PB não tratados com lítio são caracterizados por anormalidades localizadas na forma do núcleo accumbens.
Varela, R. B. et al. ⁵	2015	Efeitos do lítio, valproato e butirato de sódio, sobre BDNF, NGF e GDNF no cérebro de ratos submetidos a um modelo animal de mania induzida por ouabaína.	Ouabaína diminui os níveis destes fatores neurotróficos no hipocampo e córtex frontal e o tratamento com estes fármacos reverte essas mesmas alterações.
Valvassori, S. S. et al. ⁶⁷	2017	Diferentes efeitos do lítio e do tamoxifeno na formação da memória e nos níveis de fatores neurotróficos no cérebro.	O lítio aumenta os níveis de BDNF no hipocampo.
Nishino, S. et al. ⁶⁸	2012	Efeito do lítio e valproato, em concentrações terapêuticas, na produção de BDNF em astrócitos humanos.	Aumento do nível de BDNF extracelular sob terapêutica com valproato e diminuição com o lítio.
Machado-Vieira, R. et al. ⁶⁶	2015	Avaliar os efeitos do lítio nos metabólitos do CCA, bem como a associação com a melhoria clínica na depressão bipolar.	Glutamato (Glu/tCr) no CCA e glutamato+glutamina (Glx/tCr) aumentaram significativamente após seis semanas de terapia.
Filho, A. J. M. C. et al. ⁷⁰	2020	Efeitos do agonismo GLP-1R na fase maníaca da PB e as perturbações cognitivas relacionadas.	Reverte algumas alterações comportamentais e combinada com o lítio aumenta as propriedades estabilizadoras do humor e neuroprotetoras.
Miskowiak, K.W. et al. ⁶⁹	2015	Efeitos da eritropoietina no volume hipocampal e memória em perturbações afetivas.	A melhoria da memória associada à Epo pode ser mediada pela reversão da perda de substância cerebral num subcampo do hipocampo esquerdo.

Tabela VIII Artigos com enfoque nas alterações da plasticidade neuronal com tratamentos não farmacológicos na PB.

Autor	Ano de publicação	Objetivo do estudo	Resultados / Conclusões
-------	-------------------	--------------------	-------------------------

Li, W. et al. ⁷⁸	2021	Efeitos da suplementação de óleo de peixe na organização da rede cerebral inteira em jovens com depressão bipolar.	Após 12 semanas de suplementação com óleo de peixe, aumento: níveis de EPA + DHA de eritrócitos, coeficientes de agrupamento de rede, eficiência global e conectividade nas regiões fronto-límbicas.
Wiener, C.D., et al. ⁷⁵	2017	Impacto da psicoeducação nos níveis séricos de BDNF, NGF e GDNF em adultos jovens com PB.	Apenas a intervenção combinada foi eficaz na melhoria dos sintomas depressivos e no aumento dos níveis de GDNF.
Favre, P. et al. ⁷⁶	2016	Alterações microestruturais da substância branca em pacientes com PB após psicoeducação.	Diminuição do coeficiente de difusão médio (DM) no fascículo uncinado esquerdo após psicoeducação.
Favre, P. et al. ⁷⁷	2013	Modulação da atividade fronto-límbica pela psicoeducação em pacientes bipolares eutímicos.	Melhoria clínica significativa, após psicoeducação, com aumento da atividade dos giros frontais inferiores e tendência à diminuição da atividade do hipocampo direito e giro parahipocampal.
Gomez-Pinilla, F. ⁷¹	2011	Efeito combinado de exercício físico e alimentação na prevenção de perturbações neurológicas e cognitivas.	O BDNF é um dos fatores estimulados pela atividade física e que atua na interface do metabolismo e da plasticidade neuronal.
Schuch, F.B. et al. ⁷²	2015	Efeito de uma única sessão de exercício aeróbico máximo nos níveis séricos periféricos de BDNF na PB (por idade e sexo).	Pacientes com PB apresentaram níveis séricos de BDNF mais elevados, tanto pré quanto pós-exercício, e mulheres com PB tiveram aumento significativo de BDNF sérico em resposta ao protocolo de exercício.
Verkooijen, S. et al. ⁷⁴	2017	A associação do sono e atividade física com a integridade da microestrutura da substância branca em pacientes com PB.	Níveis mais altos de atividade física relacionam-se com melhor integridade da substância branca, independentemente do diagnóstico de PB.
Kirshenbaum, G.S. et al. ⁷³	2014	Efeitos da atividade física e da melatonina nos níveis de BDNF.	Exercício físico aumentou o BDNF no hipocampo grupo controle, mas não alterou os níveis de BDNF no modelo animal de mania.

Referências

1. American Psychiatric Association. DSM-5 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Artmed*. 2013;5ª edição.
2. Gandhi AB, Kaleem I, Alexander J, et al. Neuroplasticity Improves Bipolar Disorder: A Review. *Cureus*. 2020;12(10). doi:10.7759/CUREUS.11241
3. Manji HK, Moore GJ, Rajkowska G, Chen G. Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Molecular Psychiatry* 2000 5:6. 2000;5(6):578-593. doi:10.1038/sj.mp.4000811
4. Tunca Z, Ozerdem A, Ceylan D, et al. Alterations in BDNF (brain derived neurotrophic factor) and GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) serum levels in bipolar disorder: The role of lithium. *Journal of Affective Disorders*. 2014;166:193-200. doi:10.1016/J.JAD.2014.05.012
5. Varela RB, Valvassori SS, Lopes-Borges J, et al. Sodium butyrate and mood stabilizers block ouabain-induced hyperlocomotion and increase BDNF, NGF and GDNF levels in brain of Wistar rats. *Journal of Psychiatric Research*. 2015;61:114-121. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2014.11.003
6. Loch AA, Zanetti M v., de Sousa RT, et al. Elevated neurotrophin-3 and neurotrophin 4/5 levels in unmedicated bipolar depression and the effects of lithium. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2015;56:243-246. doi:10.1016/J.PNPBP.2014.09.014
7. Voytovich H, Krivánková L, Ziemann U. Lithium: A switch from LTD- to LTP-like plasticity in human cortex. *Neuropharmacology*. 2012;63(2):274-279. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2012.03.023
8. Vecchio D, Piras F, Piras F, et al. Lithium treatment impacts nucleus accumbens shape in bipolar disorder. *NeuroImage: Clinical*. 2020;25:102167. doi:10.1016/J.NICL.2020.102167
9. Chepenik LG, Wang F, Spencer L, et al. Structure–function associations in hippocampus in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. 2012;90(1):18-22. doi:10.1016/J.BIOPSYCHO.2012.01.008
10. Han KM, Kim A, Kang W, et al. Hippocampal subfield volumes in major depressive disorder and bipolar disorder. *European Psychiatry*. 2019;57:70-77. doi:10.1016/J.EURPSY.2019.01.016
11. Shi J, Guo H, Fan F, et al. Sex differences of hippocampal structure in bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2018;273:35-41. doi:10.1016/J.PSYCHRESNS.2017.11.011
12. Savitz JB, Nugent AC, Bogers W, et al. Habenula Volume in Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry*. 2011;69(4):336-343. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2010.09.027
13. Tang LR, Liu CH, Jing B, et al. Voxel-based morphometry study of the insular cortex in bipolar depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2014;224(2):89-95. doi:10.1016/J.PSYCHRESNS.2014.08.004
14. Sprooten E, Fleming KM, Thomson PA, et al. White matter integrity as an intermediate phenotype: Exploratory genome-wide association analysis in individuals at high risk of bipolar disorder. *Psychiatry Research*. 2013;206(2-3):223-231. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2012.11.002

15. Haarman BCM, Riemersma-Van Der Lek RF, Burger H, et al. Diffusion tensor imaging in euthymic bipolar disorder – A tract-based spatial statistics study. *Journal of Affective Disorders*. 2016;203:281-291. doi:10.1016/J.JAD.2016.05.040
16. Zhang L, Li W, Wang L, et al. Altered functional connectivity of right inferior frontal gyrus subregions in bipolar disorder: a resting state fMRI study. *Journal of Affective Disorders*. 2020;272:58-65. doi:10.1016/J.JAD.2020.03.122
17. Ren X, Rizavi HS, Khan MA, Bhaumik R, Dwivedi Y, Pandey GN. Alteration of cyclic-AMP response element binding protein in the postmortem brain of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Journal of Affective Disorders*. 2014;152-154(1):326-333. doi:10.1016/J.JAD.2013.09.033
18. Machado-Vieira R, Zanetti M v., Teixeira AL, et al. Decreased AKT1/mTOR pathway mRNA expression in short-term bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(4):468-473. doi:10.1016/J.EURONEURO.2015.02.002
19. Vanderplow AM, Eagle AL, Kermath BA, Bjornson KJ, Robison AJ, Cahill ME. Akt-mTOR hypoactivity in bipolar disorder gives rise to cognitive impairments associated with altered neuronal structure and function. *Neuron*. 2021;109(9):1479-1496.e6. doi:10.1016/J.NEURON.2021.03.008
20. Brietzke E, Trevizol AP, Fries GR, et al. The impact of body mass index in gene expression of reelin pathway mediators in individuals with schizophrenia and mood disorders: A post-mortem study. *J Psychiatr Res*. 2018;102:186-191. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2018.04.012
21. Beasley CL, Honer WG, Ramos-Miguel A, Vila-Rodriguez F, Barr AM. Prefrontal fatty acid composition in schizophrenia and bipolar disorder: Association with reelin expression. *Schizophrenia Research*. 2020;215:493-498. doi:10.1016/J.SCHRES.2017.05.033
22. Clifton NE, Trent S, Thomas KL, Hall J. Regulation and Function of Activity-Dependent Homer in Synaptic Plasticity Keywords Homer1a · Synaptic plasticity · Hippocampus · Metabotropic glutamate receptors · Fragile X Syndrome. *Review Article Mol Neuropsychiatry*. 2019;5:147-161. doi:10.1159/000500267
23. Benedetti F, Poletti S, Locatelli C, et al. A Homer 1 gene variant influences brain structure and function, lithium effects on white matter, and antidepressant response in bipolar disorder: A multimodal genetic imaging study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018;81:88-95. doi:10.1016/J.PNPBP.2017.10.011
24. Nassan M, Li Q, Croarkin PE, et al. A genome wide association study suggests the association of muskellin with early onset bipolar disorder: Implications for a GABAergic epileptogenic neurogenesis model. *Journal of Affective Disorders*. 2017;208:120-129. doi:10.1016/J.JAD.2016.09.049
25. Ho AMC, Winham SJ, Armasu SM, et al. Genome-wide DNA methylomic differences between dorsolateral prefrontal and temporal pole cortices of bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2019;117:45-54. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2019.05.030
26. Rabie MA, Mohsen M, Ibrahim M, El-Sawy Mahmoud R. Serum level of brain derived neurotrophic factor (BDNF) among patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2014;162:67-72. doi:10.1016/J.JAD.2014.02.038
27. Chiou YJ, Huang TL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and bipolar disorder. *Psychiatry Research*. 2019;274:395-399. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2019.02.051
28. Aas M, Dieset I, Mørch R, et al. Reduced brain-derived neurotrophic factor is associated with childhood trauma experiences and number of depressive episodes in severe mental disorders. *Schizophrenia Research*. 2019;205:45-50. doi:10.1016/J.SCHRES.2018.08.007

29. Soares AT, Andreazza AC, Rej S, et al. Decreased Brain-Derived Neurotrophic Factor in Older Adults with Bipolar Disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2016;24(8):596-601. doi:10.1016/J.JAGP.2016.02.052
30. Köse Çınar R, Sönmez MB, Görgülü Y. Peripheral blood mRNA expressions of stress biomarkers in manic episode and subsequent remission. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;70:10-16. doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2016.04.020
31. Poletti S, Aggio V, Hoogenboezem TA, et al. Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) and gray matter volume in bipolar disorder. *European Psychiatry*. 2017;40:33-37. doi:10.1016/J.EURPSY.2016.06.008
32. Baykara B, Koc D, Resmi H, et al. Brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: Associations with age at onset and illness duration. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2021;108:110075. doi:10.1016/J.PNPBP.2020.110075
33. Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, et al. Increased BDNF Levels in Long-term Bipolar Disorder Patients. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013;35(1):67-69. doi:10.1016/J.RBP.2012.05.011
34. Benedetti F, Ambrée O, Locatelli C, et al. The effect of childhood trauma on serum BDNF in bipolar depression is modulated by the serotonin promoter genotype. *Neuroscience Letters*. 2017;656:177-181. doi:10.1016/J.NEULET.2017.07.043
35. Södersten K, Pålsson E, Ishima T, et al. Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilized patients with bipolar disorder: A study of two independent cohorts. *Journal of Affective Disorders*. 2014;160:1-9. doi:10.1016/J.JAD.2014.01.009
36. Dell'Osso B, D'Addario C, Carlotta Palazzo M, et al. Epigenetic modulation of BDNF gene: Differences in DNA methylation between unipolar and bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*. 2014;166:330-333. doi:10.1016/J.JAD.2014.05.020
37. Carlberg L, Scheibelreiter J, Hassler MR, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)—Epigenetic regulation in unipolar and bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2014;168:399-406. doi:10.1016/J.JAD.2014.07.022
38. Nassan M, Veldic M, Winham S, et al. Methylation of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met CpG site is associated with early onset bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2020;267:96-102. doi:10.1016/J.JAD.2020.02.002
39. Chen SL, Lee SY, Chang YH, et al. The BDNF Val66Met polymorphism and plasma brain-derived neurotrophic factor levels in Han Chinese patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014;51:99-104. doi:10.1016/J.PNPBP.2014.01.012
40. Cao B, Bauer IE, Sharma AN, et al. Reduced hippocampus volume and memory performance in bipolar disorder patients carrying the BDNF val66met met allele. *Journal of Affective Disorders*. 2016;198:198-205. doi:10.1016/J.JAD.2016.03.044
41. Zeni CP, Tramontina S, Zeni TA, et al. The Val66Met Polymorphism at the BDNF Gene does not Influence Wisconsin Card Sorting Test Results in Children and Adolescents with Bipolar Disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013;35(1):44-50. doi:10.1016/J.RBP.2012.02.007
42. Liu X, Zhang T, He S, et al. Elevated serum levels of FGF-2, NGF and IGF-1 in patients with manic episode of bipolar disorder. *Psychiatry Research*. 2014;218(1-2):54-60. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2014.03.042

43. Kim YK, Na KS, Hwang JA, et al. High insulin-like growth factor-1 in patients with bipolar I disorder: A trait marker? *Journal of Affective Disorders*. 2013;151(2):738-743. doi:10.1016/J.JAD.2013.07.041
44. Safari R, Tunca Z, Ozerdem A, Ceylan D, Yazicioglu CE, Sakizli M. New alterations at potentially regulated regions of the Glial Derived Neurotrophic Factor gene in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2014;167:244-250. doi:10.1016/J.JAD.2014.06.002
45. Tunca Z, Kivircik Akdede B, Özerdem A, et al. Diverse glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) support between mania and schizophrenia: A comparative study in four major psychiatric disorders. *European Psychiatry*. 2015;30(2):198-204. doi:10.1016/J.EURPSY.2014.11.003
46. Shibata T, Yamagata H, Uchida S, et al. The alteration of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) and its target genes in mood disorder patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;43:222-229. doi:10.1016/J.PNPBP.2013.01.003
47. Ceylan D, Tufekci KU, Keskinoglu P, Genc S, Özerdem A. Circulating exosomal microRNAs in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2020;262:99-107. doi:10.1016/J.JAD.2019.10.038
48. Fries GR, Lima CNC, Valvassori SS, Zunta-Soares G, Soares JC, Quevedo J. Preliminary investigation of peripheral extracellular vesicles' microRNAs in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2019;255:10-14. doi:10.1016/J.JAD.2019.05.020
49. Moreau MP, Bruse SE, David-Rus R, Buyske S, Brzustowicz LM. Altered MicroRNA Expression Profiles in Postmortem Brain Samples from Individuals with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*. 2011;69(2):188-193. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2010.09.039
50. Azevedo JA, Carter BS, Meng F, et al. The microRNA network is altered in anterior cingulate cortex of patients with unipolar and bipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*. 2016;82:58-67. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2016.07.012
51. Rong H, Liu TB, Yang KJ, et al. MicroRNA-134 plasma levels before and after treatment for bipolar mania. *Journal of Psychiatric Research*. 2011;45(1):92-95. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2010.04.028
52. DGS. Terapêutica Farmacológica de Manutenção na Perturbação Bipolar no Adulto – Normas de Orientação Clínica. Published 2012. Accessed April 3, 2022. <https://nocs.pt/terapeutica-perturbacao-bipolar/>
53. National Collaborating Centre for Mental H. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management Clinical guideline. Published online 2014. Accessed April 3, 2022. www.nice.org.uk/guidance/cg185
54. Won E, Kim YK. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12). doi:10.3390/IJMS18122679
55. İlhan Atagün M, Güntekin B, Tan D, Elif Tülay E, Başar E. Lithium excessively enhances event related beta oscillations in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2015;170:59-65. doi:10.1016/J.JAD.2014.08.024
56. Ruggiero RN, Rossignoli MT, Lopes-Aguiar C, Leite JP, Bueno-Junior LS, Romcy-Pereira RN. Lithium modulates the muscarinic facilitation of synaptic plasticity and theta-gamma coupling in the hippocampal-prefrontal pathway. *Exp Neurol*. 2018;304:90-101. doi:10.1016/J.EXPNEUROL.2018.02.011

57. Mavrikaki M, Schintu N, Kastellakis A, Nomikos GG, Svenningsson P, Panagis G. Effects of lithium and aripiprazole on brain stimulation reward and neuroplasticity markers in the limbic forebrain. *European Neuropsychopharmacology*. 2014;24(4):630-638. doi:10.1016/J.EURONEURO.2013.10.014
58. Kim W, Won SY, Yoon BJ. CRMP2 mediates GSK3 β actions in the striatum on regulating neuronal structure and mania-like behavior. *Journal of Affective Disorders*. 2019;245:1079-1088. doi:10.1016/J.JAD.2018.10.371
59. de Sousa RT, Zanetti M v., Talib LL, et al. Lithium increases platelet serine-9 phosphorylated GSK-3 β levels in drug-free bipolar disorder during depressive episodes. *Journal of Psychiatric Research*. 2015;62:78-83. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2015.01.016
60. Eisele BS, Wu AJ, Luka Z, Hale AT, York JD. Bisphosphate nucleotidase 2 (BPNT2), a molecular target of lithium, regulates chondroitin sulfation patterns in the cerebral cortex and hippocampus. *Advances in Biological Regulation*. Published online December 9, 2021:100858. doi:10.1016/J.JBIOR.2021.100858
61. Wang Z, Wang J, Li J, et al. MEK/ERKs signaling is essential for lithium-induced neurite outgrowth in N2a cells. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2011;29(4):415-422. doi:10.1016/J.IJDEVNEU.2011.03.001
62. Valvassori SS, Gava FF, Dal-Pont GC, et al. Effects of lithium and valproate on ERK/JNK signaling pathway in an animal model of mania induced by amphetamine. *Heliyon*. 2019;5(5):e01541. doi:10.1016/J.HELİYON.2019.E01541
63. Valvassori SS, Dal-Pont GC, Resende WR, et al. Lithium and valproate act on the GSK-3 β signaling pathway to reverse manic-like behavior in an animal model of mania induced by ouabain. *Neuropharmacology*. 2017;117:447-459. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2016.10.015
64. de Sousa RT, Zanetti M v., Busatto GF, et al. Lithium increases nitric oxide levels in subjects with bipolar disorder during depressive episodes. *Journal of Psychiatric Research*. 2014;55(1):96-100. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2014.03.023
65. Altinay M, Karne H, Anand A. Lithium monotherapy associated clinical improvement effects on amygdala-ventromedial prefrontal cortex resting state connectivity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2018;225:4-12. doi:10.1016/J.JAD.2017.06.047
66. Machado-Vieira R, Gattaz WF, Zanetti M v., et al. A Longitudinal (6-week) 3T 1H-MRS Study on the Effects of Lithium Treatment on Anterior Cingulate Cortex Metabolites in Bipolar Depression. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(12):2311-2317. doi:10.1016/J.EURONEURO.2015.08.023
67. Valvassori SS, Borges CP, Varela RB, et al. The different effects of lithium and tamoxifen on memory formation and the levels of neurotrophic factors in the brain of male and female rats. *Brain Research Bulletin*. 2017;134:228-235. doi:10.1016/J.BRAINRESBULL.2017.08.006
68. Nishino S, Ohtomo K, Numata Y, Sato T, Nakahata N, Kurita M. Divergent effects of lithium and sodium valproate on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) production in human astrocytoma cells at therapeutic concentrations. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012;39(1):17-22. doi:10.1016/J.PNPBP.2011.07.008
69. Miskowiak KW, Vinberg M, Macoveanu J, et al. Effects of Erythropoietin on Hippocampal Volume and Memory in Mood Disorders. *Biol Psychiatry*. 2015;78(4):270-277. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2014.12.013

70. Chaves Filho AJM, Cunha NL, de Souza AG, et al. The GLP-1 receptor agonist liraglutide reverses mania-like alterations and memory deficits induced by D-amphetamine and augments lithium effects in mice: Relevance for bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2020;99:109872. doi:10.1016/J.PNPBP.2020.109872
71. Gomez-Pinilla F. The combined effects of exercise and foods in preventing neurological and cognitive disorders. *Preventive Medicine*. 2011;52(SUPPL.):S75-S80. doi:10.1016/J.YPMED.2011.01.023
72. Schuch FB, da Silveira LE, de Zeni TC, et al. Effects of a single bout of maximal aerobic exercise on BDNF in bipolar disorder: A gender-based response. *Psychiatry Research*. 2015;229(1-2):57-62. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2015.07.072
73. Kirshenbaum GS, Burgess CR, Déry N, Fahnestock M, Peever JH, Roder JC. Attenuation of mania-like behavior in Na⁺,K⁺-ATPase α 3 mutant mice by prospective therapies for bipolar disorder: Melatonin and exercise. *Neuroscience*. 2014;260:195-204. doi:10.1016/J.NEUROSCIENCE.2013.12.011
74. Verkooijen S, Stevelink R, Abramovic L, et al. The association of sleep and physical activity with integrity of white matter microstructure in bipolar disorder patients and healthy controls. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2017;262:71-80. doi:10.1016/J.PSYCHRESNS.2017.01.013
75. Wiener CD, Molina ML, Moreira FP, et al. Brief psychoeducation for bipolar disorder: Evaluation of trophic factors serum levels in young adults. *Psychiatry Research*. 2017;257:367-371. doi:10.1016/J.PSYCHRES.2017.07.062
76. Favre P, Houenou J, Baciú M, et al. White Matter Plasticity Induced by Psychoeducation in Bipolar Patients: A Controlled Diffusion Tensor Imaging Study. *Psychother Psychosom*. 2016;85(1):58-60. doi:10.1159/000441009
77. Favre P, Baciú M, Pichat C, et al. Modulation of fronto-limbic activity by the psychoeducation in euthymic bipolar patients. A functional MRI study. *Psychiatry Res*. 2013;214(3):285-295. doi:10.1016/J.PSYCHRESNS.2013.07.007
78. Li W, Lei D, Tallman MJ, et al. Emotion-Related Network Reorganization Following Fish Oil Supplementation in Depressed Bipolar Offspring: An fMRI Graph-Based Connectome Analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2021;292:319-327. doi:10.1016/J.JAD.2021.05.086
79. Afjeh SSA, Shams J, Hamednia S, Bushehri B, Olfat A, Omrani MD. The impact of BDNF variant on bipolar susceptibility, suicidal behavior, and response to lithium carbonate in bipolar patients. *Meta Gene*. 2021;27:100823. doi:10.1016/J.MGENE.2020.100823

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

