

Transtorno bipolar e obesidade: Correlações fisiopatológicas

  <https://doi.org/10.56238/ciesaudesv1-071>

Marcos Otávio Bueno

Curso de medicina. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. Rua Victor Baptista Adami – 800, Caçador, Santa Catarina, Brasil.

Laboratório de Pesquisa Translacional em Saúde. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. Rua Victor Baptista Adami – 800, Caçador, Santa Catarina, Brasil.

E-mail: marcosbueno46@hotmail.com

Ariana Centa

Curso de medicina. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. Rua Victor Baptista Adami – 800, Caçador, Santa Catarina, Brasil.

Laboratório de Pesquisa Translacional em Saúde. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. Rua Victor Baptista Adami – 800, Caçador, Santa Catarina, Brasil.

E-mail: ariana.aacc@hotmail.com

João Paulo Assolini

Curso de medicina. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. Rua Victor Baptista Adami – 800, Caçador, Santa Catarina, Brasil.

Laboratório de Pesquisa Translacional em Saúde. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. Rua Victor Baptista Adami – 800, Caçador, Santa Catarina, Brasil.

E-mail: jp_assolini22@hotmail.com

Gustavo Colombo Dal-Pont

Curso de medicina. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. Rua Victor Baptista Adami – 800, Caçador, Santa Catarina, Brasil.

Laboratório de Pesquisa Translacional em Saúde. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. Rua

Victor Baptista Adami – 800, Caçador, Santa Catarina, Brasil.

E-mail: gustavocdalpont@gmail.com

RESUMO

A obesidade, doença metabólica de origem multifatorial, é um problema de saúde pública que, a longo prazo, pode agravar patologias secundárias ao adoecimento. O Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno crônico que causa extremas mudanças de humor, cujas manifestações são verificadas em estados de mania, hipomania, depressão e estados mistos. Evidências recentes sugerem que a obesidade e o TB compartilham um vínculo comum ao afetar regiões subcorticais e estruturas do sistema límbico, já que as anormalidades estruturais do transtorno são mais graves em pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) elevado, fator que prejudica o domínio cognitivo e a fluência verbal. Exames comparativos de neuroimagem revelam alterações no corpo caloso, na substância branca do lobo frontal e na substância cinzenta das áreas corticais cingulada e temporal, além de reduções volumétricas da amígdala e desregulação do sistema de recompensa dopaminérgico. Alterações em neurotrofinas, como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), também são verificadas em relação ao ganho de peso, dado que sua desregulação em regiões hipotalâmicas resulta em comportamento hiperfágico. Observa-se que as correlações fisiopatológicas do binômio obesidade-TB podem resultar em implicações e repercussões negativas para a saúde dos pacientes.

Palavras-Chave: Transtorno Bipolar, Alterações, SNC, Sistema Límbico, Áreas subcorticais.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade pode ser classificada como uma doença metabólica de origem multifatorial, com capacidade de acentuar riscos de desenvolvimento de patologias secundárias a esse processo. O reservatório natural de gordura corporal, o tecido adiposo, sofre uma mudança conformacional na tentativa de armazenar o excedente de energia ingerida ou produzida pelo organismo, e, dessa forma, libera moléculas sinalizadoras que exercer efeitos positivos ou negativos a nível sistêmico. Para além das correlações cardiovasculares patológicas, desenvolvidas como consequência secundária à

obesidade, e amplamente descritas na literatura, destaca-se que a obesidade também pode exercer efeitos neurotóxicos que incidem direta ou indiretamente sobre cascatas de reações emocionais, sobre a memória e o aprendizado e, ainda, sobre processos de neurodegeneração.

O Transtorno Bipolar (TB) é uma condição crônica, descrita como uma das principais causas de incapacidade dentre todos os transtornos mentais, em que os indivíduos afetados transitam por um espectro de oscilação humoral. De maneira geral, o transtorno acarreta em neurodegeneração, processo que pode ser agravado pelo excesso de peso ou de gordura corporal. É sabido que indivíduos portadores de ambas as patologias apresentam processos de neurodegeneração mais significativos, porém, ainda não se sabe ao certo qual é mecanismo exato que as correlacione.

Dito isso, este capítulo visa aprofundar os achados patológicos do TB em indivíduos obesos, uma vez que o peso corporal pode determinar o prognóstico do transtorno e as implicações à saúde dos pacientes.

2 PATOGENIA DA OBESIDADE

A obesidade é considerada um problema de saúde pública mundial, tanto em países desenvolvidos como em subdesenvolvidos. Em sua etiologia, a obesidade pode ser definida como a hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos, os quais são componentes celulares do tecido adiposo. Embora suas causas sejam de origem multifatorial, seu vínculo comum é o desequilíbrio energético-proteico, ou seja, a ingesta excessiva de calorias que ultrapassem os níveis fisiológicos basais. Diante do acúmulo de gordura, corriqueiramente o Índice de Massa Corporal (IMC) é utilizado para determinação de graus de obesidade ou sobrepeso, visto que, quando superior a 30 kg/m^2 , considera-se o indivíduo como obeso, e quando acima de 40 kg/m^2 , considera-se obesidade extrema (LEITE; ROCHA; BRANDÃO-NETO, 2010).

No processo de mudança conformacional do tecido adiposo ocorre o recrutamento de células do sistema imunológico, principalmente macrófagos, que por via quimiotática se inserem por entre os adipócitos, liberando citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo, o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e a Interleucina 6 (IL-6), além dos hormônios leptina e adiponectina, relacionados ao processamento cerebral da fome e da saciedade. Evidências sugerem que a desregulação do humor, quando provocada pela obesidade, deve-se a um estado pró-inflamatório crônico de baixo grau que compromete o desempenho cognitivo. A IL-6, por exemplo, encontra-se elevada em indivíduos obesos que apresentam degeneração no córtex cingulado, prejudicando o processamento de expressões faciais emocionais (LEITE; ROCHA; BRANDÃO-NETO, 2010; PRADO, 2009).

Dentre as principais consequências e repercussões negativas da obesidade, destacam-se o aumento acentuado de desenvolvimento de Síndrome Metabólica (SM) e doenças cardiovasculares,

como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), resistência insulínica, Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) e ateroscleroses. Estudos recentes sugerem que a patogenia da obesidade pode refletir, ainda, em efeitos neurotóxicos, especialmente em se tratando de regiões do Sistema Nervoso Central (SNC). Estatisticamente, indivíduos obesos apresentam menor desempenho acadêmico (como por exemplo, em habilidades de ortografia ou matemática) e pontuações mais baixas de flexibilidade cognitiva e planejamento estratégico, quando comparados a indivíduos de IMC normal. Além disso, estudos *post-mortem* descrevem redução do volume do hipocampo e da amígdala, aumento do volume de Líquido Cefalorraquidiano (LCR), integridade comprometida de substância branca e atrofia cerebral generalizada. Quando a atividade metabólica do tecido adiposo visceral excede a atividade do tecido adiposo subcutâneo, percebe-se uma influência robusta sobre a saúde emocional, o humor, a memória e a aprendizagem, em decorrência da liberação de adipocinas e de distúrbios na sinalização insulínica do SNC. Interações recíprocas do SNC com glicocorticoides, insulina e fatores de crescimento modulam a concentração de neuropeptídeos, monoaminas e outros neurotransmissores relacionados à fisiopatologia de transtornos de humor e Doença de Alzheimer (MCINTYRE et al., 2013).

3 FISIOPATOLOGIA DO TRANSTORNO BIPOLAR

O Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno crônico e recorrente que causa extremas mudanças de humor, e, a nível global, é considerado a 6ª maior causa de incapacidade entre todos os transtornos mentais. A 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) classifica o TB em quatro subtipos principais, a saber: TB tipo I (TB I), TB tipo II (TB II), Ciclotimia e TB não especificado ou inespecífico. A causa exata do TB ainda é desconhecida, entretanto é sabido que a hereditariedade e fatores biopsicossociais têm papel significativo em sua patogenia, além de evidências de desregulação das atividades de neurotransmissores monoaminérgicos e da $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ (VALVASSORI et al., 2019; TULLY et al., 2020).

Os TB se iniciam com uma fase aguda de sintomas, a que se segue um curso de recaídas e remissões repetidas. A sintomatologia do transtorno abrange as formas clássicas dos transtornos de humor, depressão e mania, passando pelas mais leves, como hipomania, ciclotimia e estados mistos. A mania, ou euforia, é definida como um estado de humor anormal e elevado, expansivo e irritável, o qual se manifesta como delírios, alucinações, grandiosidade, extrema desinibição, irritabilidade e diminuição da necessidade de sono. A hipomania, por sua vez, é menos grave e de menor duração que a mania. Por fim, o estado depressivo é definido por humor deprimido ou perda de interesse, acompanhado de alteração no sono, diminuição de peso corporal e da velocidade psicomotora, além de sentimento de culpa, inutilidade e dificuldade de concentração. Os episódios duram de algumas semanas até cerca de 3 a 6 meses, de tal maneira que os estados depressivos costumam ser mais

extensos, enquanto os ciclos, isto é, o tempo entre o início de um episódio até o início do próximo, variam entre os pacientes. Podem haver, ao longo da vida dos portadores de TB, períodos de remissão da doença, com ou sem traços sintomatológicos residuais, denominados períodos de eutimia, e de recaídas em que os episódios retornam sob as formas graves de mania ou depressão (RANTALA et al., 2021; TULLY et al., 2020).

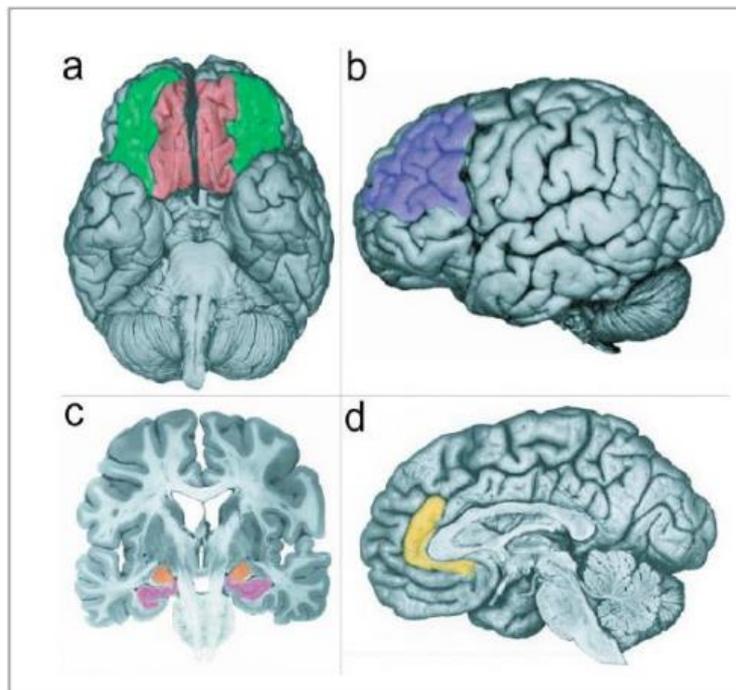
O TB I é caracterizado por apresentar, pelo menos, um episódio maníaco completo, com ou sem episódios de depressão, o que compromete e limita as funções sociais e ocupacionais normais. O TB II, por sua vez, é caracterizado por episódios depressivos maiores e ao menos um episódio hipomaníaco, mas sem episódios maníacos evidentes. Antigamente, considerava-se como a principal diferença entre os subtipos I e II a necessidade de hospitalização e os estados mais graves de mania que beiram à psicose, característicos do TB I. O transtorno ciclotímico, ou ciclotimia, é considerado mais leve que o TB em si, e é caracterizado pela oscilação de estados hipomaníacos leves e depressivos, como uma espécie de flutuação entre a euforia e a tristeza, por períodos prolongados, de aproximadamente dois anos. Por fim, o TB não especificado inclui características bipolares que não atendem aos critérios para um TB específico (RANTALA et al., 2021).

Evidências recentes sugerem que estados depressivos acentuados podem ser resultante de hábitos de vida contemporâneos que culminam em um processo neuroinflamatório. Dietas não saudáveis, sedentarismo e estresse crônico podem elevar a quantidade de citocinas pró-inflamatórias, as quais têm a capacidade de agravar mudanças de humor de curto prazo para mal-estar crônico, impedindo, por vezes, a normalização do humor. Vale ressaltar, que o Brasil é apontado como o país com mais casos de transtorno depressivo maior. Tais marcadores inflamatórios no plasma e no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) desregulam os ciclos circadianos de indivíduos com TB, prejudicando os períodos de sono-vigília, a secreção de melanina e o cronotipo dos afetados, cujas consequências se manifestam, tipicamente, em episódios graves de mania (RANTALA et al., 2021; TULLY et al., 2020).

Em se tratando de fatores nutricionais, sabe-se que a dieta inadequada pode induzir e sustentar a desregulação emocional típica do TB, incidindo sobre processos inflamatórios, estresse oxidativo, atividade mitocondrial e neuroprogressão. Estudos em animais demonstram que dietas ricas em gordura alteram a disponibilidade de neurotransmissores monoaminérgicos, como Dopamina (DA), Serotonina (5-HT) e Norepinefrina (NE), o que culmina em desequilíbrios nas cascatas de reações do humor, e, além disso, reduzem a expressão do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e diminuem a quantidade de células recém-geradas do hipocampo, reduzindo o volume hipocampal. Por outro lado, dietas cetogênicas (desprovidas de carboidratos e ricas em proteínas) demonstram auxílio nos sintomas depressivos de TB, excitando a atividade dopaminérgica na via mesolímbica (BEYER; PAYNE, 2015; TULLY et al., 2020).

Estudos de neuroimagem demonstram claramente a neuroprogressão, a qual é característica presente no TB, em áreas corticias relacionadas à expressão e regulação de emoções, memória e funções cognitivas, com destaque para o córtex pré-frontal (regiões orbital, ventromedial e dorsolateral), o hipocampo, a amígdala e o córtex cingulado anterior (Fig. 1). Redes de conexão pré-frontal modulam o comportamento emocional por meio de ciclos integrativos com o corpo estriado e tálamo. Além disso, em associação à amígdala, são responsáveis pelas nuances de luta ou fuga relacionadas ao comportamento das interações humanas e fornecem suporte à organização do comportamento, da fala e do raciocínio (SARTORI, 2018).

Figura 1 - Regiões cerebrais límbicas, envolvidas em emoções e humor. (a) Córtex pré-frontal orbital (verde) e córtex pré-frontal ventro-medial (vermelho). (b) Córtex pré-frontal dorso-lateral (azul). (c) Hipocampo (roxo) e amígdala (laranja). (d) Córtex cingulado anterior (amarelo).



Fonte: SARTORI, 2018.

O diagnóstico do TB é, por vezes, difícil de ser realizado adequadamente, já que os sinais e sintomas do transtorno podem ser confundidos com outros transtornos psiquiátricos. O tratamento do TB é costumeiramente dividido em três fases: aguda, para estabilização e controle das manifestações mais graves; continuação, para alcançar a remissão completa; e manutenção ou prevenção, que mantém os pacientes em remissão. Normalmente são utilizados estabilizadores de humor, à base de lítio e ácido valproico, que controlam os mecanismos fisiológicos do relógio interno e o processo de ciclagem de um episódio a outro, reduzindo a quantidade de episódios depressivos, (hipo)maníacos e sua gravidade. Normalmente, as terapias medicamentosas podem ser associadas a anticonvulsivantes, antidepressivos e antipsicóticos, porém, tais fármacos, nos episódios mais graves, levam algumas semanas para fazer

efeito, e a sensação de melhora completa pode levar alguns meses, por isso, seções de terapia em grupo, terapia cognitivo-comportamental e interpessoal são indicadas para auxiliar o tratamento (RANTALA et al., 2021).

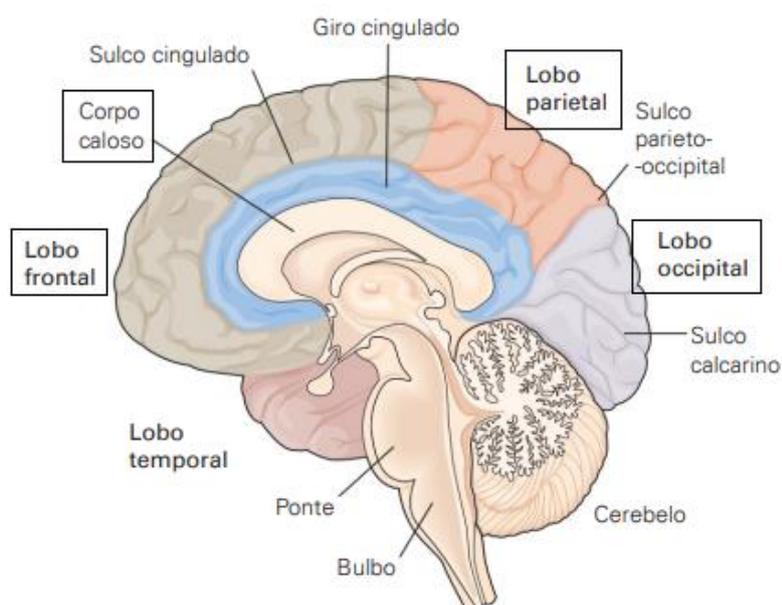
Fármacos à base de lítio são a primeira linha de escolha para tratamento do TB, principalmente para os casos de mania e depressão agudas e manutenção prolongada do tratamento, uma vez que contribui para a diminuição da ideação suicida, auxilia como protetor estrutural da substância cinzenta, da amígdala, do hipocampo e do córtex pré-frontal, diminui a neurotransmissão excitatória (glutamato e dopamina), aumenta a defesa antioxidante e a produção de fatores neuroprotetores, como o BDNF. Apesar disso, o lítio é, por vezes, contraindicado devido a seus efeitos físicos adversos a longo prazo, tais como disfunção renal, hipotireoidismo, hipoparatiroidismo, ganho de peso, náuseas, diarreia, desconforto epigástrico e, inclusive, problemas sexuais (PRILLO, et al., 2021; DAL-PONT et al., 2019).

4 O BINÔMIO OBESIDADE-TB

A literatura emergente sugere que transtornos de humor e obesidade compartilham uma ligação comum capaz de afetar o SNC por vias de sinalização, como por exemplo, pelo processamento cerebral do apetite e da saciedade. Além disso, é sabido que, estatisticamente, pacientes com TB apresentam maior frequência de obesidade/sobrepeso e risco três vezes maior de desenvolver diabetes *mellitus* tipo II. Apesar de ainda não estar clara a fisiopatologia dos efeitos tóxicos que a obesidade exerce sobre as estruturas e conexões cerebrais, sugere-se que o excesso de peso pode interferir negativamente no rumo do prognóstico do TB, visto que as áreas subcorticais e límbicas afetadas, especialmente em se tratando de substância branca, demonstram achados patológicos mais graves (PISANU et al., 2019).

Tecnologias de sinalização e neuroimagem demonstraram anormalidades na substância branca do lobo frontal, regiões calosas e de estruturas do sistema límbico em pacientes portadores de TB, independentemente da faixa de peso ou IMC. A substância branca apresenta alterações estruturais em tratos comissurais de associações fronto-límbicas, com destaque ao corpo caloso, o que culmina na síndrome de desconexão inter-hemisférica, achado patológico do TB que afeta a neurocognição e os sentidos especiais. Sugere-se que, de maneira geral, as anormalidades estruturais do SNC em portadores de TB são mais graves em pacientes com IMC elevado. A título de exemplificação, a anisotropia fracionada, um método quantitativo de avaliação da densidade de mielinização das fibras da substância branca, demonstra-se mais reduzida, principalmente nos lobos occipital e parietal direitos, em portadores de TB com sobrepeso ou obesidade, se comparados a pacientes de peso normal (Fig. 2) (LIU et al., 2013).

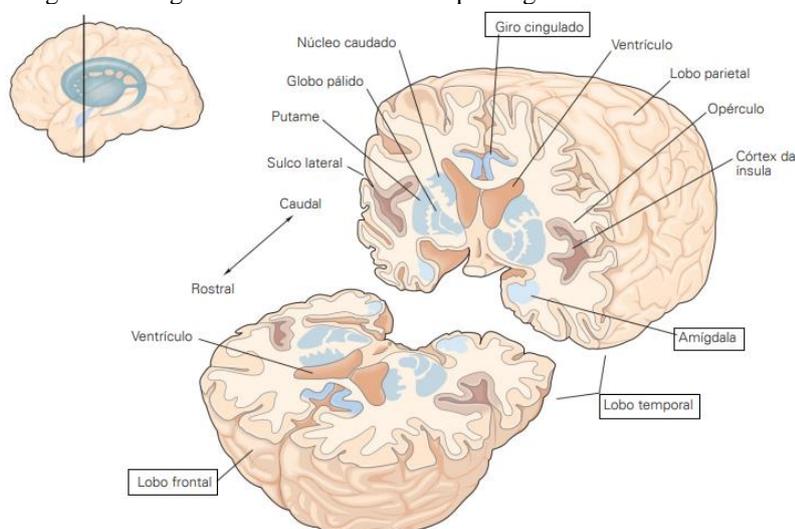
Figura 2 – Regiões corticais de achados patológicos na substância branca.



Fonte: Adaptado de: KANDEL et al. (2014).

Exames de ressonância magnética também indicaram diminuição do volume de matéria cinzenta em regiões relacionadas ao humor e à cognição, especialmente nas áreas corticais cingulada e temporal, e, além disso, o volume de substância cinzenta é menor, principalmente no lobo frontal, em indivíduos obesos portadores de TB. Reduções volumétricas da amígdala, estrutura que desempenha um papel significativo no processamento de memórias e emoções, também têm sido encontradas por exames de imagem e em estudos post-mortem, evidenciando densidade neuronal reduzida em seus núcleos. Não obstante, deficiências na amígdala de indivíduos obesos também foram relatadas (Fig. 3) (PISANU et al., 2019).

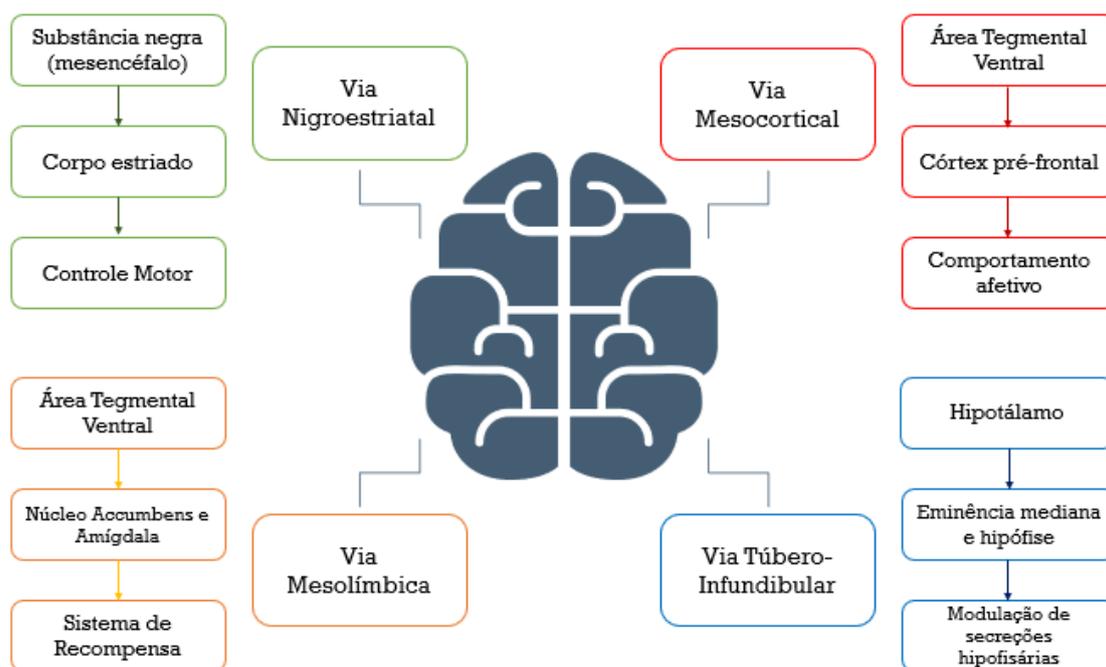
Figura 3 – Regiões corticais de achados patológicos na substância cinzenta.



Fonte: Adaptado de: KANDEL et al. (2014).

Em se tratando de neurotransmissores, o desequilíbrio em vias dopaminérgicas é um achado patológico encontrado no TB, de modo que as concentrações de dopamina se encontram aumentadas em episódios de mania e diminuídas em episódios depressivos. Propõe-se que o binômio obesidade-TB acarreta uma desregulação ainda maior da atividade dopaminérgica, especialmente com relação ao sistema de recompensa, pela via mesolímbica, e com relação à modulação de aspectos comportamentais e emocionais, pela via mesocortical. Os neurônios dopaminérgicos projetam-se da área tegmental ventral (VTA) e da substância negra, principalmente, para regiões corticais do sistema límbico, como o núcleo accumbens, corpo estriado, área pré-frontal, hipotálamo e amígdala (Fig. 4). Em pacientes diagnosticados com TB, percebe-se uma redução da eficiência dessa rede quanto ao processamento emocional, e, nesse ínterim, a obesidade incide aumentando a suscetibilidade aos efeitos de desejos dos alimentos (LIU et al., 2013; KAPCZINSKI; FREY; ZANNATTO, 2004).

Figura 4 – Conexões das vias dopaminérgicas e suas principais funções.



Fonte: Adaptado de: MACHADO, HAERTEL (2014).

Relações entre o IMC e o domínio cognitivo demonstram que o excesso de peso reflete em implicações funcionais e de desempenho, a saber, queda na velocidade de processamento de informações, disfunções de atenção, de psicomotricidade e de memória. Com relação ao TB em indivíduos obesos, a fluência verbal mostra-se mais prejudicada, e a frequência de episódios depressivos e maníacos é mais acentuada. Além disso, portadores de TB significativamente acima do peso apresentam maior risco de ideação e comportamento suicida (STENZEL et al., 2022).

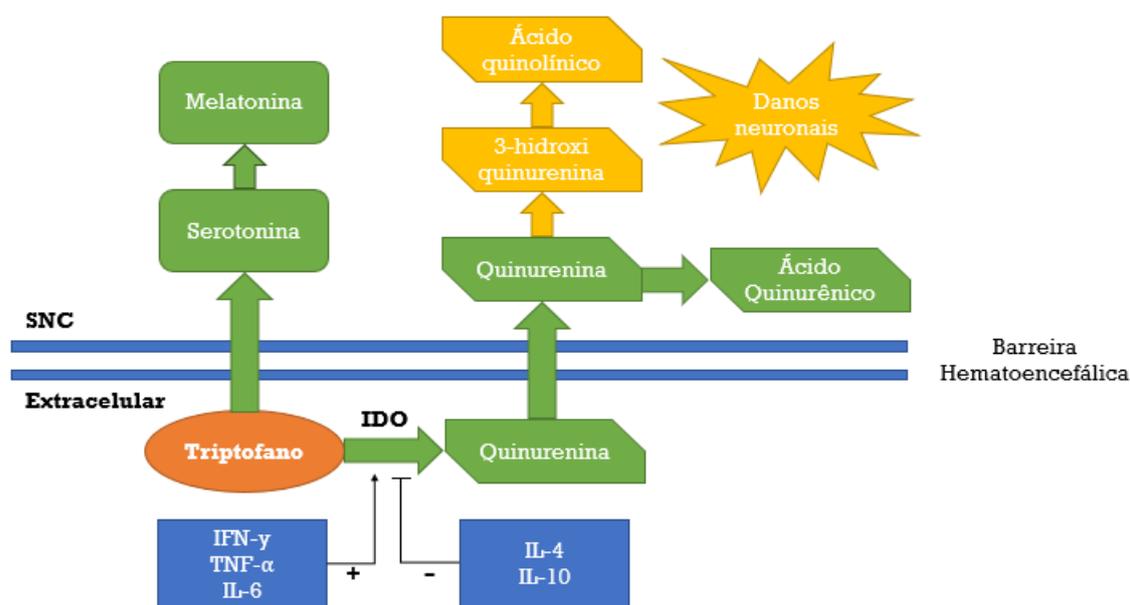
Alterações em neurotrofinas podem ser consideradas como marcadores do TB, ao prejudicarem processos de plasticidade cerebral. A diminuição de BDNF, responsável por promover a neurogênese e regular o metabolismo cerebral, bem como contribuir para a saúde cardiovascular, contribui para a apoptose neural e está associada à mudança de humor, como nas fases agudas de mania e depressão. A relação entre o BDNF e o IMC também tem sido documentada em experimentos com ratos e camundongos, visto que altos níveis de BDNF no hipotálamo estão relacionados à inibição da ingesta alimentar, enquanto a deleção seletiva de BDNF nas regiões ventromedial e dorsomedial do hipotálamo reflete em comportamento hiperfágico e consequente ganho excessivo de peso (LIU et al., 2013; VALVASSORI et al., 2021).

Outra alteração interessante que merece destaque é a similaridade do estado crônico de inflamação de baixo grau, comum à obesidade e ao TB, em que se verifica a secreção de marcadores inflamatórios como a insulina, Proteína C Reativa (PCR), Interferon gama (IFN- γ), IL-6 e TNF- α , que se encontram anormalmente aumentados tanto no TB (mesmo durante a eutimia) como na obesidade. Níveis anormais de adipocinas são descritos em pacientes com TB, ora aumentados e ora diminuídos, de modo que ainda não há consenso sobre esse balanço sérico. A leptina, hormônio anorexígeno regulador da secreção de IL-6 e TNF- α , regula o equilíbrio entre a absorção e o consumo de energia, ao reduzir a concentração de ácidos graxos e triglicerídeos intracelulares, estimulando a oxidação de gorduras e aumentando os níveis séricos de lipídeos. A leptina encontra-se elevada em indivíduos obesos, uma vez que desenvolvem resistência à sua ação no SNC, e quando apresentam uma alteração nos níveis de lipídios plasmáticos, verifica-se alterações de humor e risco aumentado de comportamentos agressivos, assim como ideação suicida. Uma possível correlação entre essa adipocina e o binômio obesidade-TB, é que o controle do humor mediado pelo Hormônio Liberador de Corticotropina (CRH) - secretado pelo hipotálamo em situações estressoras - e pelo neuropeptídeo Y (hormônio orexígeno), é afetado por ação da leptina, o que, diante do desbalanço sérico, contribui para a vulnerabilidade a episódios depressivos (FERNANDES et al., 2016; LEE et al., 2014).

O triptofano é um aminoácido essencial que desempenha um significativo papel na fisiopatologia do TB. Uma rota metabólica desse aminoácido é o eixo quinurenina, dependente de enzimas indoleamina-dioxigenases (IDO) e triptofano-dioxigenases (TDO). A IDO está presente em tecidos cerebrais, cardíacos, e gastrintestinais, enquanto a TDO está presente no fígado. Ambas apresentam atividade acentuada por citocinas pró-inflamatórias, principalmente IFN- γ , TNF- α e IL-6. Tais enzimas convertem o triptofano em quenurenina, que tem potencial de atravessar a barreira hematoencefálica e servir de substrato para a produção de moléculas neuroprotetoras, como o ácido quinurênico, ou neurotóxicas, como o ácido quinolínico e a 3-hidroxiquinurenina (3-HK), que liberam espécies reativas de oxigênio e provocam apoptose neuronal. A degradação acelerada do triptofano ao

longo do eixo quinurenina pode ser facilitada pelo excesso de peso, por conta das adipocinas supracitadas, de modo que o risco de acúmulo de metabólitos neurotóxicos é aumentado, impactando a sintomatologia do TB, ao prejudicar a cognição e acentuar distúrbios emocionais. Além disso, um aumento da ativação das vias da quinurenina pode levar a uma depleção de triptofano, o que pode acarretar em uma diminuição de 5-HT (Fig. 5). Portadores de TB normalmente apresentam uma relação quinurenina/triptofano aumentada no LCR, e, não obstante, pacientes portadores do binômio obesidade-TB, apresentam uma relação ainda mais elevada. Vale lembrar, que a 5-HT está relacionada à desregulação humoral característica do TB, e que o papel da quinurenina em transtornos psiquiátricos e neurológicos ainda é pouco esclarecido (FELLENDORF et al., 2021).

Figura 5 – Via da Serotonina e Via da Quinurenina. Moléculas neuroprotetoras destacadas em verde, e fatores neurotóxicos em amarelo.



Fonte: Adaptado de: FELLENDORF et al. (2021).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De maneira geral, pode-se concluir que a neurodegeneração ocasionada pelo TB é agravada diante do IMC elevado. As patologias podem afetar-se mutuamente, de tal maneira que abordagens minuciosas para os quadros clínicos dos pacientes são fundamentais no processo de tratamento. Nesse sentido, o amparo das equipes multiprofissionais pode ser de grande valia para um bom prognóstico, uma vez que ao considerar a história clínica do paciente, e vê-lo como sujeito ativo de sua saúde (mas que, ainda assim, precisa de auxílio), pode retardar as consequências negativas do binômio obesidade-TB.

Reafirma-se que as rotas bioquímicas estabelecidas entre a neurotoxicidade da obesidade e o processamento cerebral no TB ainda não são precisas, por isso, sugere-se que mais estudos sejam

realizados nessa área. A obtenção de respostas referentes às questões envolvidas com o binômio obesidade-TB pode revelar, além de achados patológicos anormais, relações e conexões sistêmicas do organismo humano.

REFERÊNCIAS

- Beyer, john l., payne, martha e. Nutrition and bipolar depression. *Psychiatric clinics of north america*, v. 39, n. 1, p. 75-86, 2015.
- Dal-pont, gustavo c., et al. Effects of lithium and valproate on behavioral parameters and neurotrophic fator levels in an animal model of mania induced by paradoxical sleep deprivation. *Journal of psychiatric research*, v. 119, p. 76-83, 2019.
- Fellendorf, frederike t. Tryptophan metabolism in bipolar disorder in a longitudinal setting. *Antioxidants (basel)*, v. 10, n. 11, 2021.
- Fernandes, b. S., et al. Leptin in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *European psiquiatry*, v. 35, 2016.
- Kandel, erick r, et al. *Princípios de neurociências*. 5ª edição. Artmed, 2014.
- Kapczinski, flávio. Frey, benício noronha. Zannato, vanessa. Fisiopatologia do transtorno bipolar: o que mudou nos últimos 10 anos? *Brazilian journal of psychiatry*, v. 26, n. 3, p. 17-21, 2004.
- Lee, hyun jeong, et al. Leptin is associated with mood status and metabolic homeostasis in patients with bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, v. 70, n. 4, p. 203-209, 2014.
- Leite, lúcia dantas. Rocha, érika dantas de medeiros. Brandão-neto, josé. Obesidade: uma doença inflamatória. *Ciência & saúde*, v. 2, n. 2, p. 85-95, 2010.
- Liu, celina s., et al. Obesity and bipolar disorder: synergistic neurotoxic effects? *Advances in therapy*, v. 30, p. 987-1006, 2013.
- Machado, ângelo. Haertel, lúcia machado. *Neuroanatomia funcional*. 4ª edição. Atheneu, 2014.
- Mcintyre, roger s., et al. Obesity and mental illness: implications for cognitive functioning. *Advances in therapy*, v. 30, p. 577-588, 2013.
- Pisanu, cláudia, et al. Evidence that genes involved in hedgehog signaling are associated with both bipolar disorder and high bmi. *Translational psychiatry*, v. 9, n. 315, 2019.
- Prado, wagner luiz do, et al. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Revista brasileira de medicina do esporte*, v. 15, n. 5, p. 378-383, 2009.
- Prillo, jake, et al. Obesity and metabolic comorbidity in bipolar disorder: do patients on lithium comprise a subgroup? A naturalistic study. *Bmc psiquiatry*, v. 21, e. 588, 2021.
- Rantala, markus j., et al. Bipolar disorder: an evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, v. 122, p. 28-37, 2021.
- Sartori, juliana mastella. Estudo de neuroimagem e funcionalidade na progressão do transtorno bipolar. Tese (doutorado). Pós-graduação em ciências do comportamento, universidade federal do rio grande do sul, porto alegre, 2018.
- Stenzel, christoph, et al. Effects of metabolic syndrome and obesity on suicidality in individuals with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, v. 311, p. 1-7, 2022.

Tully, agnes, et al. Interventions for the management of obesity in people with bipolar disorder. Cochrane database of systematic reviews, v. 20, n. 7, 2020.

Valvassori, samira s., et al. Ouabain induces memory impairment and alter the bdnf signaling pathway in an animal model of bipolar disorder cognitive and neurochemical alterations in bd model. Journal of affective disorders, v. 282, p. 1195-1202, 2021.