

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

ASPECTOS NUTRICIONAIS AUXILIARES NO TRATAMENTO DE
TRANSTORNO BIPOLAR

Giovana Ferreira Baroni

Trabalho de Conclusão do Curso
de Farmácia-Bioquímica da
Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador(a): Prof. Dr João Paulo Fabi

São Paulo

2023

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas.....	1
RESUMO.....	2
ABSTRACT.....	2
1. INTRODUÇÃO.....	3
2. OBJETIVOS.....	5
3. METODOLOGIA.....	5
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	5
4.1. Fisiopatologia do Transtorno Bipolar.....	9
4.2. Tratamento do Transtorno Bipolar.....	16
4.3. Dieta Cetogênica.....	17
4.4. Suplementação aliada ao tratamento do Transtorno Bipolar.....	22
5. CONCLUSÃO.....	23
6. REFERÊNCIAS.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS

TB	Transtorno Bipolar
TB I	Transtorno Bipolar tipo I
TB II	Transtorno Bipolar tipo II
CRF	Fator de liberação de corticotrofina
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ACC	Córtex cingulado anterior
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
IL-18	Interleucina 18
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
PCR	Proteína C reativa
IFN- γ	Interferon γ
ROS	Espécies reativas de oxigênio
PCr	Fosfocreatina
NAA	N-acetilaspártato
DAMPs	Padrões moleculares associados ao dano
BHB	β -hidroxibutirato
HCA2	Receptor 2 de ácido hidroxicarboxílico
PUFAs	Ácidos graxos poli-insaturados
ADK	Adenosina quinase astrocítica

RESUMO

O Transtorno Bipolar é uma patologia psiquiátrica grave que envolve alterações no estado do humor dos pacientes entre o estado de mania (ou hipomania) e depressão. O tratamento padrão envolve o uso de medicamentos estabilizadores de humor e Terapia Cognitivo Comportamental. Estratégias nutricionais, como a dieta cetogênica e o uso de suplementos, aparecem na literatura como possíveis alternativas terapêuticas. A cetose, estado nutricional provocado pela dieta cetogênica, possui efeitos como a ação antiinflamatória e antioxidante, melhora da função mitocondrial e ação nos neurotransmissores, que podem ir ao encontro a mecanismos envolvidos na fisiopatologia do Transtorno Bipolar. A dieta cetogênica ainda não possui evidências para seu uso como tratamento, e ensaios clínicos de qualidade metodológica são necessários para avaliação de eficácia nas alterações de humor vivenciadas por pacientes bipolares.

ABSTRACT

Bipolar disorder is a serious psychiatric pathology that involves changes in patients' mood between mania (or hypomania) and depression. Standard treatment involves the use of mood stabilizing medications and Cognitive Behavioral Therapy. Nutritional strategies, such as the ketogenic diet and the use of supplements, appear in the literature as possible therapeutic alternatives. Ketosis, a nutritional state caused by the ketogenic diet, has effects such as anti-inflammatory and antioxidant action, improvement in mitochondrial function and action on neurotransmitters, which may meet mechanisms involved in the pathophysiology of bipolar disorder. The ketogenic diet does not yet have evidence for its use as a treatment, and clinical trials with methodological quality are needed to assess its effectiveness in the mood changes experienced by bipolar patients.

1. INTRODUÇÃO

Alterações de humor são elementos comumente vivenciadas pelos seres humanos. Entretanto, episódios persistentes de alterações de humor que resultam em sofrimento psicológico e em impacto significativo no comportamento social podem ser ocasionados por transtornos de humor. Os transtornos de humor são aqueles que alteram patologicamente o estado normal de humor humano (eutimia), correspondendo aos transtornos depressivos unipolares e ao Transtorno Bipolar (TB). Neste, ocorrem oscilações crônicas entre os polos negativo (depressão) e positivo (mania/hipomania) do humor (1).

O Transtorno Bipolar é atualmente entendido como um amplo espectro que, segundo o Manual Diagnóstico de Transtornos Mentais (quinta edição – DSM-5) inclui os seguintes diagnósticos: transtorno bipolar tipo I (TB I), transtorno bipolar tipo II (TB II), transtorno ciclotímico, transtorno relacionado a uso de substâncias ou outra condição médica, e outros transtornos bipolares (relacionado especificado e relacionado não-especificado) (2). Sendo uma doença grave, o transtorno bipolar pode trazer prejuízos significativos ao indivíduo e para suas relações sociais. Devido aos danos causados pelas oscilações do estado de humor, o TB se classifica na 17ª posição entre as doenças com maior fonte de incapacidade no mundo. Além disso, aproximadamente 6 a 7% dos pacientes portadores de transtorno bipolar cometem suicídio, sendo que as taxas de suicídio são de 20 a 30 vezes maiores em pacientes portadores de transtorno bipolar do que em pessoas saudáveis (1).

Devido à cronicidade e às frequentes recidivas e remissões da doença, é necessária uma abordagem multidisciplinar para tratamento a longo prazo, controlando os sintomas. A farmacoterapia é fundamental para o sucesso do tratamento, aliada a intervenções psicossociais, como a Terapia Cognitivo Comportamental, e a psicoeducação do paciente e dos familiares. Além disso, devem ser realizadas intervenções no estilo de vida – como atenção à dieta, uso de determinadas substâncias, tabagismo e atividade física – aliadas aos tratamentos medicamentoso e psicológico (3). Bons hábitos alimentares são atualmente encorajados para a prevenção e controle de diversos tipos de doenças, como desordens cardiovasculares, diabetes e muitos tipos de

cânceres (4). Evidências sugerem que padrões dietéticos podem também ter contribuição na saúde mental. Como por exemplo, dietas com padrão Mediterrâneo estão associadas a um efeito protetivo em quadros de depressão, enquanto dietas com padrão Ocidental estão associadas a maior probabilidade da mesma (5, 6).

Mesmo com a ausência de ensaios clínicos, dietas com padrão cetogênico e/ou com padrão Mediterrâneo são associadas positivamente ao tratamento do transtorno bipolar (7). A hipótese inicia-se com evidências de que a dieta cetogênica seria eficaz no tratamento de epilepsia, reduzindo a frequência de convulsões. Como os medicamentos utilizados como estabilizadores de humor no transtorno bipolar (carbamazepina e ácido valproico) são, primeiramente, anticonvulsivantes, intuiu-se que esse tipo de dieta poderia também ser útil para pacientes bipolares (8). A dieta cetogênica consiste em um tipo de dieta em que o consumo total de carboidratos é menor que 50 gramas por dia. Dessa forma, o organismo passa a utilizar a gordura como principal fonte de energia, ao invés da glicose. Dessa forma, é uma dieta baseada no consumo de gorduras e proteínas. Nesse estado nutricional, ocorre a cetogênese (formação de corpos cetônicos) no fígado. Os corpos cetônicos podem ser utilizados para suprir a necessidade energética das células do organismo (9), como as células cerebrais.

Ainda que o entendimento da fisiopatologia do transtorno bipolar permaneça em construção, trata-se de uma doença heterogênea com disfunção de diversas vias biológicas, como a atividade monoaminérgica, processos inflamatórios, estresse oxidativo e atividade mitocondrial (10). Sabe-se que prejuízos no metabolismo da glicose e a disfunção mitocondrial no cérebro são problemas críticos presentes nas raízes fisiopatológicas do transtorno bipolar. Paralelamente a isso, sabe-se que transtornos de humor são geralmente acompanhados de disfunções metabólicas sistêmicas (11). Os mecanismos de ação da dieta cetogênica no funcionamento cerebral incluem melhora da eficiência do metabolismo energético mitocondrial, da estabilidade da rede neural e melhorias no estresse oxidativo e na inflamação (12).

Um estudo observacional (13) e um caso clínico (14) mostraram a abordagem nutricional para como um potencial aliado na estabilização do humor dos pacientes.

Sugere-se que o estado de cetose nutricional poderia funcionar amenizando os sintomas do Transtorno Bipolar, bem como atuar reduzindo a neuro inflamação, o que poderia levar a um efeito antidepressivo – melhorando os sintomas de pacientes com transtornos de humor (13). Dessa forma, ainda que a literatura careça de ensaios clínicos que comprovem a eficácia desse tipo de dieta em transtornos psiquiátricos, os trabalhos já publicados sobre a fisiopatologia da doença indicam que estratégias nutricionais podem ser aliadas ao tratamento, aumentando a qualidade de vida do paciente.

2. OBJETIVOS

O trabalho tem como objetivo revisar as atuais evidências científicas na literatura sobre aspectos nutricionais relevantes no tratamento do Transtorno Bipolar, com foco na dieta cetogênica. Além disso, revisar os mecanismos fisiopatológicos que sustentam a doença e como estes podem se relacionar com os aspectos dietéticos.

3. METODOLOGIA

Foi realizada pesquisa em bases de dados específicas (PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Scopus, Web of Science e Scielo), coletando trabalhos que abordem aspectos nutricionais e fisiopatológicos do transtorno bipolar e de transtornos de humor (revisões de literatura, meta-análises, casos clínicos e ensaios clínicos – quando presentes). Não foi utilizada faixa de tempo específica para seleção dos trabalhos. Deu-se preferência a artigos com maior impacto, quantidade de referências e com datas de publicações mais recentes.

Foram coletados 40 trabalhos publicados, sendo a maioria revisões de literatura. Dentre eles, três estudos de caso e um estudo observacional foram incluídos.

Alguma das palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: *Bipolar disorder, mood disorders, ketogenic diet, ketosis, Mediterranean diet, nutrition, pathophysiology, diet*.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Transtorno Bipolar é uma doença psiquiátrica complexa que se relaciona com a desregulação do humor e de áreas do cérebro relacionadas ao pensamento. A doença

manifesta-se através de episódios maníacos (TB I) ou hipomaníaco (TB II), combinados ou não a episódios depressivos. Quando no Transtorno Bipolar tipo 1, os episódios depressivos podem estar ausentes (15). Os transtornos de humor são doenças cerebrais relacionadas a desregulação em áreas relacionadas a várias funções cerebrais (16):

- Controle do humor: relacionadas a alterações no sistema límbico, o indivíduo sente-se com humor aumentado, em mania, ou reduzido, em depressão;

- Capacidade de sentir prazer, relacionados a alterações no sistema de recompensa do cérebro (Núcleo Accumbens);

- Energia: Paciente pode se sentir fraco e cansado (em depressão) ou mais energizado, disposto e com menor tendência em se sentir cansado (em mania);

- Controle de impulsos e à iniciativa: relacionados a alterações em regiões do córtex frontal que, quando ativadas, o paciente torna-se impulsivo (mania) e quando estão desativadas, o paciente sente-se sem impulso e iniciativa, tornando-se mais difícil iniciar atos e desenvolvê-los (depressão);

- Pensamento: quando estas regiões estão desativadas, o paciente possui dificuldades em pensar e raciocinar e, quando estão ativadas, observa-se grande quantidade de pensamentos e até mesmo pensamentos acelerados

- Movimentação corporal: Relacionadas a alterações de energia e psicomotricidade (hipotálamo e gânglios da base), pode ocorrer redução de movimentação física ou aumento da movimentação física, quando em depressão ou mania.

Segundo o DSM-5, o estado de mania, presente no TB I, corresponde a um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável (disforia). Ocorre aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana. Durante o período de mania podem ocorrer os seguintes sintomas: autoestima inflada ou grandiosidade, redução da necessidade de sono, fuga de ideias, distratibilidade (atenção desviada facilmente), aumento da atividade dirigida a objetivos (socialmente, trabalho, estudos, sexualmente),

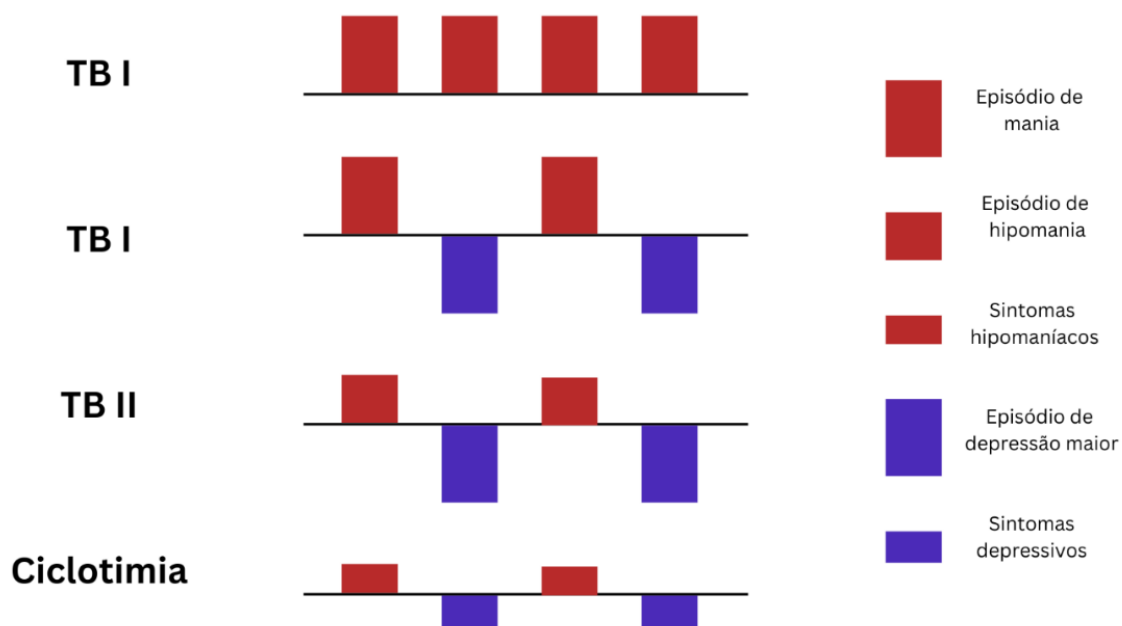
agitação psicomotora e envolvimento em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (surto desenfreados de compras, indiscrições sexuais, etc).

Podem ser observados nos pacientes sintomas como conversas longas com estranhos em público iniciadas espontaneamente, envolvimento em vários projetos novos ao mesmo tempo, dar início a tarefas complexas (como escrever um romance), ter delírios de grandeza (relacionamentos especiais com pessoas famosas são comuns) e promiscuidade sexual. Os episódios maníacos provocam prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional e, geralmente, requerem internação. Podem levar a danos para o paciente ou para outras pessoas (perdas financeiras, atividades ilegais, perda de emprego, comportamento autodestrutivo) (2).

Já no estado de hipomania, presentes no TB II, os sintomas são semelhantes aos presentes no TB I, porém o episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional, ou para necessitar de hospitalização. No TB II, os sintomas acabam muitas vezes sendo sutis e podem facilmente ser confundidos com a personalidade do paciente. Entretanto, o TB II não corresponde a uma “forma mais leve” do Transtorno Bipolar, uma vez que os pacientes que possuem TB 2 têm maior cronicidade da doença e passam mais tempo na fase depressiva, que pode ser grave e/ou incapacitante (2).

Os diferentes transtornos presentes no espectro bipolar estão ilustrados na Figura 1.

Figura 1 – Transtornos do espectro bipolar. Adaptado de: TAVARES, Diego Freitas; MORENO, Ricardo Alberto (2023).



No Transtorno Bipolar podem ocorrer também estados mistos, fases transicionais entre depressão e mania/hipomania. Acredita-se hoje que, na verdade, os estados mistos são a forma mais comum de apresentação do Transtorno Bipolar. Segundo o modelo de Kraepelin/Weygandt, os estados mistos mais prevalentes são a mania ansiosa/depressiva, a depressão agitada e a depressão com fuga de ideias (17). Os estados mistos são episódios perigosos, uma vez em que aumentam consideravelmente o risco de suicídio, devido ao tempo em depressão experienciado pelo paciente em combinação com riscos adicionais de comportamentos suicidas (18) devido aos sintomas maníacos/hipomaniacos combinados.

A manifestação da doença ocorre geralmente no início da idade adulta. Entretanto, metade dos pacientes diagnosticados com Transtorno Bipolar apresentam sintomas de alterações de humor ou episódios de depressão maior na adolescência. Outros sintomas psicopatológicos não específicos podem ocorrer, como ansiedade, abuso de substâncias, déficit de atenção, distúrbios de comportamento, labilidade emocional, distúrbios do sono, impulsividade ou agressividade (19).

O surgimento de episódios crônicos depressivos torna o transtorno muito confundido com Transtorno Depressivo Maior (12), gerando dificuldade no diagnóstico

da doença. Essa dificuldade ocorre principalmente no TB II, uma vez que as formas hipomaníacas da doença podem não ser facilmente identificadas no paciente. No TB II, os sintomas hipomaníacos, por serem leves, podem ser interpretados como traços de personalidade e não como desregulações de humor e impulso (16). Dessa forma, o paciente acaba procurando ajuda profissional somente em episódios depressivos, e os sintomas hipomaníacos acabam não sendo visualizados. Tal erro no diagnóstico faz com que pacientes bipolares sejam frequentemente expostos a terapias com antidepressivos que não são suficientes para levá-los à estabilidade.

4.1. Fisiopatologia do Transtorno Bipolar

O transtorno bipolar é uma condição com elevada herdabilidade genética, que pode chegar até a 90% dos casos. A questão genética é mais estudada e bem estabelecida para o TB I, mas também é válida para os outros tipos de transtornos bipolar. Para o TB I, quando a doença está presente nos pais, há uma probabilidade de 90% do transtorno ser passado para os filhos. Isso, porém, não significa que os filhos desenvolverão a doença, uma vez que os genes podem permanecer silenciados desde que não haja exposição a fatores ambientais que servem de gatilho para o aparecimento da doença (privação de sono, uso de estimulantes, ambiente estressante, abuso físico e psicológico, etc) (16).

Atualmente, os genes mais relevantes relacionados ao desenvolvimento do transtorno são os genes CACNA1C, ODZ4 e ANK3 (20). Muitos outros genes são ainda candidatos ou estão relacionados com a resposta hereditária do transtorno bipolar, e estão citados abaixo (21):

- CACNA1C: gene codificador para subunidade alfa dos canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo L. O mau funcionamento do gene está associado a problemas cognitivos e de atenção, sendo ambos presentes na psicopatologia do TB;
- ODZ4: gene codificador de proteínas de superfície envolvidas na sinalização e descoberta de caminhos neuronais;

- NCAN: gene responsável pela expressão de matriz extracelular de glicoproteínas no cérebro. Roedores com função alterada do gene NCAN mostram comportamentos semelhantes a mania;
- ANK3: gene envolvido na localização de canais de sódio;
- SEC24C: gene envolvido no transporte vesicular do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi;
- MUSK: codifica proteínas responsáveis pela montagem do receptor na junção neuromuscular;
- COMT: gene relacionado com a codificação da enzima catecol-O-metiltransferase, enzima responsável pela degradação de neurotransmissores catecolaminérgicos, como a dopamina;
- MAOA: gene relacionado à produção de MAO-A, responsável pela degradação de monoaminas;
- GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRM3 e 4: genes relacionados à regulação da transmissão de glutamato;
- ND4, NDUFV2, XBP1, MTHR: genes relacionados à resposta ao stress;
- PDE4B, IL1B, IL6, TNF: genes relacionados à inflamação.

O transtorno bipolar é uma condição altamente heterogênea do ponto de vista genético. Isso significa que diversos mecanismos de herdabilidade estão envolvidos na transmissão da doença: interações complexas entre polimorfismos gênicos, variações genômicas estruturais, como variantes de número de cópias, e variações epigenéticas (21).

Adicionalmente à transmissão genética, o transtorno bipolar também é uma condição com fisiopatologia altamente heterogênea. Dessa forma, diversos fatores são atualmente relacionados com os mecanismos de desenvolvimento da doença, como a perda de massa em regiões cerebrais específicas, a desregulação na relação células da glia-neurônios – como a hiperatividade das células da microglia (importantes no sistema imune cerebral) e a inflamação, que pode estar aumentada em períodos de depressão e mania e retornar à normalidade em períodos de eutimia (21).

4.1.1. Alterações estruturais e funcionais do cérebro

Em relação a alterações estruturais e funcionais cerebrais, existem evidências que suportam a base orgânica para a sintomatologia emocional, cognitiva e neuroendócrina da doença. Estão relacionadas a alterações funcionais, estruturais e da substância branca cerebral, que implicam no funcionamento dos circuitos frontais subcorticais e pré-frontais-límbicos. Alguns exemplos dessas anomalias são o aumento da atividade amigdalар e de outras áreas límbicas e paralímbicas, como o hipocampo e o putâmen, em episódios maníacos. Dessa forma, ocorrem manifestações como reatividade emocional excessiva, irritabilidade e impulsividade (21).

4.1.2. Alterações histopatológicas cerebrais

Alterações na histologia celular também estão relacionadas ao desenvolvimento do transtorno bipolar, envolvendo principalmente a redução do número e densidade das células da glia – astroglia, oligodendrócitos e células da microglia – com destaque para o papel dos oligodendrócitos (21).

4.1.3. Desregulação neuroendócrina

É bem estabelecida na fisiopatologia do transtorno bipolar a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Observa-se um aumento da liberação do fator de liberação de corticotrofina (CRF), levando ao aumento do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e, conseqüentemente, um aumento da circulação sérica de glicocorticóides (cortisol). Essa desregulação está associada a um desequilíbrio da regulação corticolímbica, levando a aumento da atividade da amígdala e comprometimento da função reguladora do hipocampo. Adicionalmente, receptores de glicocorticóides podem possuir sensibilidade diminuída em transtornos de humor, possivelmente devido à ação de citocinas pró-inflamatórias, prejudicando a regulação por *feedback* no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Além disso, um desbalanço da ação simpático-parassimpático pode estar associado ao transtorno bipolar, com ação excessiva do sistema nervoso simpático e diminuição da ação parassimpática.

A ação conjunta do desbalanço simpático-parassimpático, da insuficiência dos receptores de glicocorticóides e da elevada sinalização inflamatória presente no transtorno pode auxiliar ao aumento do risco de síndrome metabólica, doenças endócrinas e vasculares em pacientes bipolares (21).

4.1.4. Inflamação

Os processos inflamatórios exercem um papel importante na fisiopatologia dos transtornos do humor, e são frequentemente associados ao curso do transtorno bipolar. Além do aumento de citocinas pró-inflamatórias em episódios de mania, depressão e de eutímia, diversas comorbidades clínicas inflamatórias estão associadas ao transtorno, como a doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistêmico, tireoidite autoimune, hepatite autoimune, esclerose múltipla, enxaqueca, artrite reumatóide, obesidade, aterosclerose e diabetes mellitus tipo II (22). O elevado nível de citocinas pró-inflamatórias tanto em períodos de mania/depressão como de eutímia indicam a cronicidade do padrão inflamatório da doença.

Áreas cerebrais como a amígdala, ínsula e o córtex cingulado anterior (ACC), consideradas áreas chave na fisiopatologia do transtorno bipolar, exercem também um papel importante na regulação autonômica e na função imune. Ainda que não existam dados que comprovem disfunções nessas regiões à inflamação no transtorno bipolar, pode-se especular que possam ser responsáveis pela desregulação imunológica (21).

Diversos estudos mostraram um aumento periférico de citocinas pró-inflamatórias em pacientes portadores de transtorno de humor. Essa alta concentração de citocinas descrita, combinada à desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical e ao comprometimento dos receptores de glicocorticóide e insulina, podem explicar a alta taxa de síndrome metabólica, diabetes e dislipidemia na população bipolar (21). Níveis elevados de interleucina 1 β (IL-1 β) foram detectados séricamente em pacientes em fase de mania, sem, entretanto, mostrar alteração em fase de depressão (23). Dados a respeito do aumento de interleucina 6 (IL-6) são os mais consistentes em transtorno bipolar (22), sendo que seus níveis foram encontrados elevados em pacientes

bipolares quando comparados ao grupo controle (24). Um aumento de fator de necrose tumoral α (TNF- α) também foi encontrado pelo mesmo estudo, sendo estes dados foram confirmados por uma meta-análise posterior (25, 22). A IL-6 é uma citocina inflamatória responsável por aumentar a expansão clonal e a ativação de células T, diferenciação de células B e manejar a resposta inflamatória de fase aguda. O TNF- α possui papel fundamental na regulação dos mecanismos do sistema imune, na inflamação e na resposta ao hospedeiro, e está também associado com a inflamação crônica e com respostas auto-imunes (22, 29).

Outros marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR) e quimiocinas foram encontradas elevadas em indivíduos com transtorno bipolar (21, 22). O aumento significativo das concentrações séricas de PCR foi relatado em episódios maníacos, e aumentos modestos em episódios depressivos e de eutímia (26). Também foi demonstrado que os níveis de PCR diminuem ao atingir a eutímia após um episódio maníaco sem, entretanto, atingir os níveis dos grupos controle (27). A PCR é uma substância produzida pelo fígado e é considerada um marcador de inflamação (28).

Em relação às citocinas de resposta imune adaptativa, as mais relevantes presentes na literatura relacionadas ao transtorno bipolar são a interleucina 2 (IL-2) e o interferon γ (IFN- γ), sendo, entretanto, dados contraditórios. Estudos já mostraram que não há diferença entre a concentração de IL-2 em pacientes bipolares comparados ao grupo controle, enquanto outros demonstraram uma diminuição em portadores de bipolaridade. Alguns estudos demonstraram menor concentração de IFN- γ , enquanto outros demonstraram um aumento com posterior redução após tratamento medicamentoso (27).

As citocinas inflamatórias podem exercer sua função na fisiopatologia do transtorno bipolar ativando as células da microglia no cérebro. As células da microglia uma vez ativadas amplificam o sinal inflamatório, liberando espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, citocinas e quimiocinas. A combinação de estresse oxidativo e sinais inflamatórios leva a uma alteração na função dos astrócitos. Nesse contexto, a enzima indoleamina 2,3 dioxigenase é regulada positivamente, resultando em uma maior

produção de metabólitos neurotóxicos (quinurenina e ácido quinolínico). Os astrócitos alterados diminuem sua produção neurotrófica (incluindo BDNF e GDNF) e começam a produzir citocinas inflamatórias e glutamato. O glutamato liberado pela astrogliose acessa os receptores de NMDA extra-sinápticos, causando supressão da síntese de BDNF, ativando a cascata pró-apoptótica e interrompendo a comunicação sináptica. O ácido quinolínico, citado anteriormente, atua também neste contexto sendo um potente agonista de NMDA e potencializando a citotoxicidade. As citocinas pró-inflamatórias também aumentam a expressão de transportadores de 5HT e dopamina, interrompendo ainda mais a sinalização monoaminérgica. O aumento do estresse oxidativo pode comprometer ainda mais a síntese de monoaminas ao esgotar BH4 (tetrahidrobiopterina), uma coenzima chave na síntese de monoaminas (21).

Dessa forma, o desequilíbrio imune e a inflamação estão associadas com alterações na sinalização monoaminérgica e do glutamato e com alterações nas células da glia e na função neuronal, além de diminuírem a produção de fatores neurotróficos, como o BDNF. Podendo, dessa forma, contribuir para os sintomas desenvolvidos e para as comorbidades médicas enfrentadas pelos pacientes bipolares (21).

4.1.5. Alterações de neurotransmissores – GABA, Glutamato e transmissão monoaminérgica

O envolvimento das monoaminas na fisiopatologia do transtorno bipolar ainda não é bem elucidada. Um possível excesso de dopamina pode estar presente em episódios de mania, levando a uma regulação negativa do seu receptor, que levaria a uma virada no quadro para um episódio depressivo, com depleção de dopamina (21, 29). Níveis de serotonina também estão alterados em pacientes com transtorno bipolar.

Sabe-se também que os sistemas de neurotransmissores podem ser regulados por alterações imunológicas. A síntese de serotonina é influenciada por citocinas inflamatórias (TNF- α e IFN- γ) através da via de degradação do triptofano, e a síntese, armazenamento e liberação de dopamina que é diminuída pelo estado inflamatório (29).

Anormalidades na relação GABA e glutamato também foram relatadas, através do aumento da captação de GABA em pacientes com depressão bipolar e diminuição em episódios de mania, bem como o aumento da captação de glutamato em episódios maníacos (21).

4.1.6. Disfunção mitocondrial e metabolismo energético

Ainda que não seja claro se as disfunções mitocondriais são causa ou consequência na fisiopatologia do transtorno bipolar, alterações no metabolismo energético e na função mitocondrial são comumente associadas ao curso da doença. Além da função primordial de geração de ATP, as mitocôndrias desempenham outras funções importantes no metabolismo celular, como a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), vias de morte celular (apoptose) e a homeostase do cálcio. As mitocôndrias também modulam efeitos do BDNF nos neurônios e exercem funções na plasticidade sináptica (30).

Pacientes bipolares exibem alterações em compostos neuro metabólitos de alta energia, apresentando diminuição de compostos como fosfocreatina (PCr), N-acetil aspartato (NAA), adenosina difosfato (ADP) e ATP – sendo estes, dessa forma, marcadores da diminuição da produção energética mitocondrial. Pacientes bipolares apresentam também altos níveis de lactato, provindo de um aumento de função da via glicolítica, e redução de pH intracelular no cérebro, sugerindo que, no transtorno bipolar, as células possuem preferência ao metabolismo glicolítico para geração de ATP. Suportando essa teoria, existem alterações no ciclo de Krebs e na fosforilação oxidativa em pacientes bipolares, como altos níveis séricos de piruvato, ácido N-acetil glutâmico e α -cetoglutarato (30).

Adicionalmente as disfunções no metabolismo energético, alterações no sistema de qualidade mitocondrial também foram relatadas, como prejuízos na síntese de novas mitocôndrias e na eliminação de mitocôndrias já com danos, impactando assim na população de mitocôndrias saudáveis. Alterações morfológicas estão presentes em pacientes bipolares, em que ocorre um aumento do número de mitocôndrias com

tamanho reduzido (30). Em pacientes bipolares, a capacidade de mitofagia é inferior ao número de mitocôndrias danificadas. Dessa forma, a apoptose se torna a via principal para diminuir o dano tecidual. Esse processo leva a liberação de padrões moleculares associados ao dano (DAMPs), que contribui também para o processo inflamatório (30).

Além da produção energética, as mitocôndrias também são responsáveis pela homeostase de cálcio, atuando intracelularmente nos moduladores, tampões e sensores da sua sinalização. O desbalanço intracelular de cálcio é um achado frequente em pacientes bipolares e a desregulação mitocondrial está possivelmente envolvida na fisiopatologia do transtorno bipolar (30).

Dessa forma, os problemas na fosforilação oxidativa mitocondrial presentes no transtorno bipolar resultam em disfunções energéticas e em um aumento na produção de ROS, levando ao estresse oxidativo. O estresse oxidativo está fortemente associado ao transtorno bipolar e diversos marcadores já foram encontrados alterados em pacientes bipolares (30).

4.2. Tratamento do Transtorno Bipolar

O tratamento do Transtorno Bipolar é baseado, principalmente, na farmacoterapia. Existem diretrizes de tratamento atuais que sumarizam quais tratamentos medicamentosos são eficazes, como a *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines of patients with bipolar disorder (2013)*.

A maioria das evidências científicas atuais foram construídas a partir de pesquisas clínicas realizadas em pacientes com TB I, uma vez que as amostras desses pacientes são mais homogêneas e a apresentação da doença costuma ser mais similar nos pacientes. Dessa forma, os tratamentos farmacológicos para TB II foram definidos a partir de extrapolações de dados do tipo clássico da doença, o TB I. No TB II, as apresentações clínicas aparecem de forma bastante heterogênea e o tratamento clínico previsto nas diretrizes precisa ser individualizado para as características de cada paciente e do curso clínico da sua doença (16).

O tratamento para o TB I tem como objetivo a melhora dos sintomas das fases agudas (mania e depressão) e levar a um efeito protetor contra o aparecimento de novos episódios, buscando a estabilidade. O tratamento da mania aguda é realizado com o uso de medicamentos estabilizadores de humor. Os agentes de tratamento de primeira linha são o lítio, ácido valpróico/valproato de sódio e alguns psicóticos de segunda geração (risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, entre outros). Para o tratamento de depressão aguda, utilizam-se também os antipsicóticos de segunda geração, lítio, valproato de sódio e lamotrigina. Para prevenção de episódios futuros, utiliza-se comumente lítio, lamotrigina e quetiapina (16).

O tratamento medicamentoso é, portanto, um pilar importante do tratamento do TB. Acredita-se, entretanto, que 53,9% dos pacientes com transtorno bipolar não aderem ao tratamento médico prescrito durante os primeiros seis meses de tratamento (31). Como motivos para a falta de adesão, pode-se citar a dificuldade para compreender e aceitar o transtorno, a convivência com o preconceito e com os efeitos adversos dos medicamentos (32). O lítio, um dos tratamentos mais eficazes, é inapropriado para uma parcela dos pacientes devido aos efeitos adversos causados, como tremor, náusea, fadiga, além da sua estreita faixa terapêutica que pode levar à toxicidade. Os efeitos adversos também são uma preocupação constante para a classe dos antipsicóticos, sendo que alguns deles estão associados com desregulação metabólica, podendo levar ao ganho de peso, como a olanzapina. O ganho de peso também está associado ao uso do valproato de sódio, da classe dos anti epilépticos, uma das razões que levam a baixa adesão ao tratamento e a descontinuação do medicamento (33).

4.3. Dieta Cetogênica

Ainda que o tratamento farmacológico seja essencial ao paciente bipolar devido aos problemas encontrados na adesão ao mesmo, alternativas terapêuticas ou estratégias complementares aparecem na literatura médica como possíveis aliados ao tratamento. Nesse contexto, a dieta cetogênica está associada na literatura a uma possível melhora nos quadros de bipolaridade, auxiliando na busca do paciente pela estabilidade assintomática.

A dieta cetogênica tem como objetivo o alcance do estado nutricional de cetose, em que, através da restrição do consumo de carboidratos, o organismo passa a utilizar corpos cetônicos para a obtenção de energia, ao invés de glicose. É importante diferenciar dietas do padrão *low carb* para a dieta cetogênica. Isso porque na primeira, por mais que haja uma redução do consumo de carboidratos em comparação ao padrão alimentar comum, este não é suficiente para que o metabolismo alcance a cetose (34).

Em dietas *low carb*, o consumo de carboidratos fica entre 50g a 150g por dia. Para que o metabolismo alcance a cetose o consumo de carboidrato deve ser menor que 50g por dia. Nesse estado de baixo consumo de carboidratos, a redução de glicose sanguínea e a alteração na insulina gerada irão fazer com que o organismo lide o estado de armazenamento de gorduras para a oxidação de gorduras. Uma vez que os lipídios são utilizados como fonte de energia primária no fígado, inicia-se a produção de corpos cetônicos, a cetogênese. Durante o estado nutricional de cetose, três principais corpos cetônicos são formados e são utilizados como energia: acetona, acetoacetato e β -hidroxibutirato (BHB). Todas as células que possuem mitocôndrias conseguem suprir a demanda energética com os corpos cetônicos, inclusive as células cerebrais (34). Neste padrão alimentar, o consumo de carboidratos é altamente reduzido, enquanto há um controle do consumo de proteínas e um aumento do consumo de gorduras. No geral, a dieta cetogênica está associada a melhora da síndrome metabólica, redução da inflamação, alteração do microbioma, melhora da epigenética, do metabolismo de lipídios e da função cerebral (34).

4.3.1. Dieta cetogênica e Transtorno Bipolar

As evidências mais concretas do potencial da dieta cetogênica no tratamento de doenças neuropsiquiátricas é na epilepsia, levando à diminuição de crises (35). Em relação a transtornos de humor, a dieta cetogênica já foi avaliada em ratos, demonstrando potencial efeito antidepressivo. No mesmo experimento, demonstrou-se também que o alcance do estado de cetose não foi fundamental para o efeito, sugerindo que, talvez, os efeitos terapêuticos não estão associados exclusivamente ao estado nutricional de cetose (35).

Para a epilepsia, algumas evidências de eficácia estão presentes na literatura para a dieta cetogênica – estudos observacionais, meta-análises e uma revisão Cochrane (35). Para o Transtorno Bipolar, poucas evidências de eficácia estão presentes na literatura. Um estudo de caso publicado em 2002 implementou a dieta cetogênica em uma paciente bipolar resistente com ciclagem de humor rápida (36). A paciente possuía 49 anos, e não respondia ao tratamento com lítio, carbamazepina ou ácido valpróico combinados ou com uso isolado. A dieta foi introduzida concomitantemente a um tratamento com olanzapina 10mg por dia, e foi mantida por um mês. A paciente mostrou boa adesão à dieta, entretanto, nenhuma melhora clínica foi observada. Também não foi observada cetose urinária, indicando que a paciente pode não ter atingido o estado nutricional de cetose.

Em um outro estudo publicado em 2013 (14), duas pacientes de 69 e 30 anos de idade mantiveram a dieta cetogênica por um período de 2 anos. A dieta foi bem aceita e as pacientes alcançaram estabilização superior ao tratamento medicamentoso, conseguindo descontinuar os medicamentos e manter a estabilidade. Ambas as pacientes relataram melhora de forma subjetiva relacionada à cetose. As dietas incluíam carnes, laticínios, ovos e castanhas. Uma das pacientes relatou que ingeria de uma a duas xícaras de vegetais por dia como fonte de carboidrato. A cetose urinária foi observada e monitorada pelas pacientes.

Um estudo observacional publicado em 2019 (13) analisou relatos publicados em fóruns online de 274 pacientes sobre os efeitos de dietas na estabilização do humor de pacientes bipolares. O estudo descobriu que os relatos de melhora dos sintomas foi maior para a dieta cetogênica quando comparado a outras dietas, sendo aproximadamente 73% dos relatos endossando melhora dos sintomas e algum grau de estabilização do humor com a dieta cetogênica.

Em um estudo recente publicado em 2022 (37), 13 pacientes bipolares refratários a tratamento relataram melhoras clínicas significativas com a aderência à dieta cetogênica em ambiente hospitalar. Os sintomas depressivos tiveram sua gravidade reduzida em mais de 60%. A dieta aplicada restringia o consumo de carboidrato a no máximo 20g por dia (aproximadamente 5% das calorias diárias), provindos de vegetais,

castanhas, suco de limão e pequenas quantidades de chocolate amargo. A quantidade de proteína consumida diariamente correspondia a 15-20% das calorias diárias, provinda de carne vermelha, peixes e frutos do mar, carne de aves, laticínios e ovos. A gordura consumida correspondia a 75-80% da dieta, sendo que fontes de gordura adicionadas eram permitidas, como azeite de oliva, óleo de coco, manteiga, maionese e *sour cream*.

Dessa forma, ainda que existam alguns estudos publicados sugerindo alguma propriedade deste tipo de dieta para estabilização de humor em pacientes bipolares, nenhum estudo clínico mais amplo foi realizado para obter evidências satisfatórias. Nesse cenário, um trabalho recente (38) desenhou uma proposta de estudo clínico para avaliação de eficácia. Os autores propõem a avaliação de uma dieta de baixo índice glicêmico combinada a suplementação com cetonas exógenas. O modelo proposto prevê a dificuldade de adesão a uma dieta estritamente cetogênica, uma vez que a população de pacientes bipolares já possui dificuldades na adesão ao tratamento medicamentoso. A dieta proposta, assim, mimetiza os efeitos metabólicos da dieta cetogênica: baixo índice glicêmico e de sinalização de insulina e altos níveis de cetonas séricas circulantes.

4.3.2. O papel da cetose no Transtorno Bipolar

Os principais mecanismos de ação propostos para a dieta cetogênica no funcionamento cerebral e, conseqüentemente, no Transtorno Bipolar, envolvem a alteração do *status* de obtenção de energia das células cerebrais, aumento da capacidades de neuroproteção e da defesa antioxidante cerebral, efeitos nos neurotransmissores, redução da inflamação e melhora da disfunção mitocondrial (34, 35).

Em condições de dieta de padrão Ocidental (padrão *Western*), que é alta em consumo de carboidratos, o tecido cerebral é quase inteiramente dependente de glicose como fonte de energia. Na dieta cetogênica, o balanço energético cerebral é radicalmente alterado, e as células cerebrais passam a utilizar os corpos cetônicos como fonte de energia, no lugar da glicose. Além dos corpos cetônicos serem mais eficientes para a produção de energia do que a glicose, o uso destes envolve múltiplas cascatas enzimáticas que possuem efeitos maiores que apenas a manutenção energética das células (35).

Evidências relacionam a dieta cetogênica à regulação da transmissão glutamatérgica e controle da sua toxicidade, podendo ser este o mecanismo envolvido nas propriedades anticonvulsivantes demonstradas pela dieta em pacientes com epilepsia. As cetonas acetoacetato e β -hidroxibutirato (BHB) são capazes de inibir os transportadores vesiculares de glutamato, responsáveis por carregar o glutamato para as vesículas sinápticas durante a sinapse. Resultados em estudos com animais sugerem que este mecanismo pode agir como um tampão em condições de toxicidade glutamatérgica, como convulsões e episódios agudos de crises de humor. Além disso, a dieta cetogênica também está associada ao aumento da transmissão do GABA, aumentando a sensibilidade a medicamentos anticonvulsivantes na epilepsia. Melhoras na função do GABA são conhecidas por possuírem efeitos ansiolíticos – podendo também possuir ação na estabilização do humor (35).

Uma vez que disfunções mitocondriais são características presentes na fisiopatologia do Transtorno Bipolar, sabe-se que a dieta cetogênica está também associada a alterações epigenéticas em genes envolvidos na função mitocondrial e na biogênese mitocondrial. Estudos animais sugerem que o aumento do corpo cetônico β -hidroxibutirato em condições de cetose aumentam o número de mitocôndrias e dobram as proteínas da cadeia de transporte de elétrons, aumentando, dessa forma, as proteínas reguladoras da biogênese mitocondrial em tecido adiposo e no cérebro (35).

A dieta cetogênica está ainda associada a propriedades antioxidantes, uma vez que o β -hidroxibutirato pode reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio, além de melhorar a respiração mitocondrial. Também ocorre estimulação do sistema antioxidante celular endógeno, com a ativação do fator nuclear Nrf2, o maior indutor dos genes de detoxificação (35).

Em relação ao seu papel anti inflamatório, a dieta cetogênica pode ter diversos mecanismos de ação. O corpo cetônico β -hidroxibutirato (BHB) pode ter uma ação anti inflamatória direta através da inibição do inflamassoma NLRP3, que é responsável pela ativação da caspase-1 e liberação das citocinas inflamatórias IL-1 β e interleucina 18 (IL-18) (39). O BHB também pode se ligar diretamente ao HCA2 e ativá-lo. O HCA2 (receptor 2 de ácido Hidroxicarboxílico) é um receptor acoplado à proteína G abundantemente

expresso em células da microglia, macrófagos e células dendríticas. A ativação do HCA2 desencadeia os macrófagos dependentes de COX-1, que geram prostaglandina D2. Esse mecanismo funciona melhorando a neuroinflamação (40).

A dieta cetogênica pode ainda aumentar os níveis de PUFAs (ácidos graxos poli-insaturados) que podem se ligam e ativar PPARs (receptores proliferadores e ativadores de peroxissoma), que são, inclusive, alvos potenciais de medicamentos anticonvulsivantes. Os PUFAs são lípidos alimentares que contêm mais de uma dupla ligação, sendo o ômega-3 (n-3) e o ômega-6 (n-6) os grupos principais de PUFAs. Alimentos como castanhas e peixes são ricos em PUFAs n-3, enquanto os n-6 estão presentes em óleos vegetais, por exemplo. Os agonistas de PPARs foram capazes de reduzir a inflamação induzida experimentalmente (39).

As propriedades antiinflamatórias da dieta cetogênica podem estar também relacionadas a molécula adenosina. A adenosina possui atividade anti inflamatória, sendo capaz de reduzir a inflamação central e periférica modulando a transmigração de células polimorfonucleares induzida por LPS, e reduzir os níveis de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-6 e CXCL2/3. A dieta cetogênica é capaz de modular os níveis de adenosina, através da redução da expressão de ADK (adenosina quinase astrocítica), uma enzima responsável pela fosforilação e *clearance* da adenosina no espaço extracelular neural (39).

4.4. Suplementação aliada ao tratamento do Transtorno Bipolar

Além da dieta cetogênica, discute-se também o uso de estratégias de suplementação que podem ser úteis no tratamento do Transtorno Bipolar. A suplementação de ácidos graxos ômega-3, por exemplo, é bastante discutida, uma vez que estudos demonstraram uma redução do consumo de ácidos graxos do tipo ômega-3 e ômega-6 em pacientes bipolares, além de uma taxa de consumo de ômega-6 em relação ao ômega-3, indicando um padrão de dieta do tipo Ocidental (*Western*). Revisões sistemáticas da literatura demonstraram que o uso de ácidos graxos do tipo ômega-3 podem melhorar sintomas depressivos (mas não de mania) em pacientes bipolares (41).

Outra substância apontada como auxiliar na suplementação alimentar é a N-acetilcisteína, que possui atividade anti-inflamatória e está presente em vias relacionadas à ação antioxidante. A N-acetilcisteína teve resultado positivo de eficácia apenas quando combinada a estabilizadores de humor em uma revisão sistemática de estudos controlados na depressão bipolar (42), e resultado negativo em um estudo controlado para mania (43).

Sabe-se que a vitamina D é essencial para a função neuronal e pode ser útil em quadros depressivos. Ainda que níveis baixos de vitamina D são associados ao Transtorno Bipolar, não há estudos que pesquisam a eficácia desta vitamina no tratamento da patologia (41). O uso de metilfolato e ácido fólico tem ganhado importância no tratamento adjuvante de quadros depressivos, uma vez que essas substâncias podem agir facilitando a produção de neurotransmissores e melhorando o reparo e metilação do DNA. As evidências de uso para Transtorno Bipolar, entretanto, são muito fracas (41).

5. CONCLUSÃO

O Transtorno Bipolar é uma patologia com sintomatologia e tratamento medicamentoso complexo. Muitas vezes, são utilizados diversos medicamentos para que o paciente atinja a estabilização entre os dois pólos do humor. Problemas como a adesão ao tratamento farmacológico também são frequentes, principalmente devido ao perfil de efeitos adversos provocados, além do próprio estigma carregado por se fazer uso de medicamentos psicotrópicos.

Diante disso, a dieta cetogênica aparece na literatura como um possível aliado terapêutico. O estado nutricional de cetose, provocado por esse padrão alimentar, possui alguns mecanismos de ação que podem se relacionar a fisiopatologia do Transtorno Bipolar, explicando suas possíveis ações estabilizadoras de humor, como sua ação antiinflamatória e antioxidante, melhora da função mitocondrial e na ação dos neurotransmissores. Outras alternativas, como o uso de suplementação alimentar, também são discutidas.

Entretanto, ainda que existam mecanismos teóricos que possam explicar as possíveis ações terapêuticas da dieta cetogênica, não há evidências científicas atuais suficientes para suportar o uso como tratamento do Transtorno Bipolar. Dessa forma, há a necessidade da realização de ensaios clínicos de alta qualidade metodológica que possam, de fato, avaliar a eficácia desse padrão alimentar na melhora de sintomas de pacientes bipolares.

É importante salientar que a ausência de evidências científicas torna perigosa a disseminação de dietas alimentares e uso de suplementações como tratamentos seguros e eficazes para o Transtorno Bipolar no lugar da medicação psiquiátrica, principalmente em fóruns *online* e nas redes sociais. Tal prática pode diminuir a adesão dos pacientes aos tratamentos de primeira linha e baseados em evidências científicas – medicamentos estabilizadores de humor contínuos e a Terapia Cognitivo Comportamental. A não adesão ao uso dos medicamentos pode levar os pacientes a crises, diminuindo sua qualidade de vida e levando a comportamentos que podem até mesmo colocar suas vidas em risco, devido a gravidade da doença. Dessa forma, o uso de dietas alimentares cetogênicas, de padrão Mediterrâneo ou *low-carb*, ou de suplementos alimentares, podem ser vistos apenas como coadjuvantes ao tratamento, sem nunca substituir as medicações.

Aliado ao tratamento medicamentoso e psicológico, é importante citar que o estímulo a bons hábitos de vida, como uma dieta equilibrada, prática de exercícios físicos regulares, não-uso de substâncias como álcool, tabaco e outras drogas de abuso e uma boa rotina de sono são pilares importantes do tratamento do Transtorno Bipolar, principalmente devido a alta incidência de obesidade, diabetes tipo II e dislipidemia em pacientes bipolares. Os bons hábitos alimentares e a prática de exercícios físicos devem, portanto, ser incentivados aos pacientes, visando melhorar sua qualidade de vida e a redução do risco de doenças crônicas não-transmissíveis.

6. REFERÊNCIAS

1. CARVALHO, Andre F.; FIRTH, Joseph; VIETA, Eduard. Bipolar Disorder. New England Journal Of Medicine, [S.L.], v. 383, n. 1, p. 58-66, 2 jul. 2020. Massachusetts Medical Society.
2. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
3. YATHAM, Lakshmi N; KENNEDY, Sidney H; PARIKH, Sagar V; SCHAFFER, Ayal; BOND, David J; FREY, Benicio N; SHARMA, Verinder; GOLDSTEIN, Benjamin I; REJ, Soham; BEAULIEU, Serge. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disorders, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 97-170, mar. 2018. Wiley
4. Willett WC, Koplan JP, Nugent R, et al. Prevention of chronic disease by means of diet and lifestyle changes. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., eds. Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd ed. Washington, DC: The World Bank Group, 2006.
5. PSALTOPOULOU, Theodora; SERGENTANIS, Theodoros N.; PANAGIOTAKOS, Demosthenes B.; SERGENTANIS, Ioannis N.; KOSTI, Rena; SCARMEAS, Nikolaos. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis. Annals Of Neurology, [S.L.], v. 74, n. 4, p. 580-591, 16 set. 2013.
6. RAHE, Corinna; UNRATH, Michael; BERGER, Klaus. Dietary patterns and the risk of depression in adults: a systematic review of observational studies. European Journal Of Nutrition, [S.L.], v. 53, n. 4, p. 997-1013, 28 jan. 2014. Springer Science and Business Media LLC.
7. PHELPS, James R.; SIEMERS, Susan V.; EL-MALLAKH, Rif S.. The ketogenic diet for type II bipolar disorder. Neurocase, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 423-426, out. 2013. Informa UK Limited.
8. EL-MALLAKH, R.s.; PASKITTI, M.e.. The ketogenic diet may have mood-stabilizing properties. Medical Hypotheses, [S.L.], v. 57, n. 6, p. 724-726, dez. 2001. Elsevier BV.
9. LOPRESTI, Adrian L.; JACKA, Felice N.. Diet and Bipolar Disorder: a review of its relationship and potential therapeutic mechanisms of action. The Journal Of

- Alternative And Complementary Medicine, [S.L.], v. 21, n. 12, p. 733-739, dez. 2015. Mary Ann Liebert Inc.
10. DOWIS, Kathryn; BANGA, Simran. The Potential Health Benefits of the Ketogenic Diet: a narrative review. *Nutrients*, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 1654, 13 maio 2021. MDPI AG.
 11. CAMPBELL, Iain; CAMPBELL, Harry. Mechanisms of insulin resistance, mitochondrial dysfunction and the action of the ketogenic diet in bipolar disorder. Focus on the PI3K/AKT/HIF1- α pathway. *Medical Hypotheses*, [S.L.], v. 145, p. 110299, dez. 2020. Elsevier BV.
 12. SETHI, Shebani. The Role of Ketogenic Metabolic Therapy on the Brain in Serious Mental Illness: a review. *Journal Of Psychiatry And Brain Science*, [S.L.], out. 2022. Hapres.
 13. CAMPBELL, Iain H.; CAMPBELL, Harry. Ketosis and bipolar disorder: controlled analytic study of online reports. *Bjpsych Open*, [S.L.], v. 5, n. 4, jul. 2019. Royal College of Psychiatrists.
 14. PHELPS, James R.; SIEMERS, Susan V.; EL-MALLAKH, Rif S.. The ketogenic diet for type II bipolar disorder. *Neurocase*, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 423-426, out. 2013. Informa UK Limited.
 15. TAVARES, Diego F; MORENO, Doris H; A MORENO, Ricardo. Heterogeneity in Bipolar II Disorder Treatments: a literature review. *Brain Disorders & Therapy*, [S.L.], v. 07, n. 04, 2018. OMICS Publishing Group.
 16. TAVARES, Diego Freitas; MORENO, Ricardo Alberto. *Depressão e Transtorno Bipolar: A complexidade das doenças afetivas*. Editora Pandorga, 2023.
 17. BARROILHET, Sergio A.; GHAEMI, S. Nassir. Psychopathology of Mixed States. *Psychiatric Clinics Of North America*, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 27-46, mar. 2020. Elsevier BV.
 18. PERSONS, Jane e; CORYELL, William H; A SOLOMON, David; KELLER, Martin B; ENDICOTT, Jean; FIEDOROWICZ, Jess G. Mixed state and suicide: is the effect of mixed state on suicidal behavior more than the sum of its parts?. *Bipolar Disorders*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 35-41, 23 ago. 2017. Wiley.

19. FAEDDA, Gianni L.; BALDESSARINI, Ross J.; MARANGONI, Ciro; BECHDOLF, Andreas; BERK, Michael; BIRMAHER, Boris; CONUS, Philippe; DELBELLO, Melissa P.; DUFFY, Anne C.; HILLEGERS, Manon H. J.. An International Society of Bipolar Disorders task force report: precursors and prodromes of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, [S.L.], v. 21, n. 8, p. 720-740, 18 set. 2019. Wiley.
20. TOMA, Claudio; SHAW, Alex D.; ALLCOCK, Richard J. N.; HEATH, Anna; PIERCE, Kerrie D.; MITCHELL, Philip B.; SCHOFIELD, Peter R.; FULLERTON, Janice M.. An examination of multiple classes of rare variants in extended families with bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, [S.L.], v. 8, n. 1, 13 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC.
21. MALETIC, Vladimir; RAISON, Charles. Integrated Neurobiology of Bipolar Disorder. *Frontiers In Psychiatry*, [S.L.], v. 5, p. 23-23, 25 ago. 2014.
22. ROSENBLAT, Joshua D.; BRIETZKE, Elisa; MANSUR, Rodrigo B.; MARUSCHAK, Nadia A.; LEE, Yena; MCINTYRE, Roger S.. Inflammation as a neurobiological substrate of cognitive impairment in bipolar disorder: evidence, pathophysiology and treatment implications. *Journal Of Affective Disorders*, [S.L.], v. 188, p. 149-159, dez. 2015. Elsevier BV.
23. ORTIZ-DOMÍNGUEZ, Abigail; HERNÁNDEZ, María Eugenia; BERLANGA, Carlos; GUTIÉRREZ-MORA, Doris; MORENO, Julia; HEINZE, Gerhard; PAVÓN, Lenin. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disorders*, [S.L.], v. 9, n. 6, p. 596-602, set. 2007. Wiley.
24. KIM, Yong-Ku; JUNG, Hyun-Gang; MYINT, Aye-Mu; KIM, Hyun; PARK, Sun-Hwa. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *Journal Of Affective Disorders*, [S.L.], v. 104, n. 1-3, p. 91-95, dez. 2007. Elsevier BV.
25. MUNKHOLM, Klaus; BRAÜNER, Julie Vestergaard; KESSING, Lars Vedel; VINBERG, Maj. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *Journal Of Psychiatric Research*, [S.L.], v. 47, n. 9, p. 1119-1133, set. 2013. Elsevier BV.
26. DARGÉL, Aroldo A.; GODIN, Ophelia; KAPCZINSKI, Flávio; KUPFER, David J.; LEBOYER, Marion. C-Reactive Protein Alterations in Bipolar Disorder. *The*

- Journal Of Clinical Psychiatry, [S.L.], v. 76, n. 02, p. 142-150, 25 fev. 2015. Physicians Postgraduate Press, Inc.
27. GIBSON-SMITH, Deborah; BOT, Mariska; PAANS, Nadine Pg; VISSER, Marjolein; BROUWER, Ingeborg; PENNINX, Brenda Wjh. The role of obesity measures in the development and persistence of major depressive disorder. Journal Of Affective Disorders, [S.L.], v. 198, p. 222-229, jul. 2016. Elsevier BV.
28. SUBRAMANIAPILLAI, Mehala; CARMONA, Nicole E.; RONG, Carola; MCINTYRE, Roger S.. Inflammation: opportunities for treatment stratification among individuals diagnosed with mood disorders. Dialogues In Clinical Neuroscience, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 27-36, 31 mar. 2017. Informa UK Limited.
29. BENEDETTI, Francesco; AGGIO, Veronica; PRATESI, Maria Luisa; GRECO, Giacomo; FURLAN, Roberto. Neuroinflammation in Bipolar Depression. Frontiers In Psychiatry, [S.L.], v. 11, p. 23-23, 26 fev. 2020. Frontiers Media SA.
30. SCAINI, Giselli; ANDREWS, Taylor; LIMA, Camila N.C.; BENEVENUTO, Deborah; STRECK, Emilio L.; QUEVEDO, João. Mitochondrial dysfunction as a critical event in the pathophysiology of bipolar disorder. Mitochondrion, [S.L.], v. 57, p. 23-36, mar. 2021. Elsevier BV.
31. SCHUMANN, Claudia; LENZ, Gerhard; BERGHÖFER, Anne; MÜLLER-OERLINGHAUSEN, Bruno. Non-adherence with long-term prophylaxis: a 6-year naturalistic follow-up study of affectively ill patients. Psychiatry Research, [S.L.], v. 89, n. 3, p. 247-257, dez. 1999. Elsevier BV.
32. PEDRÍLIO, Livia Sanches. Transtorno afetivo bipolar e terapêutica medicamentosa: adesão, conhecimento e dificuldades de pacientes e familiares. 2010. 95 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Enfermagem Psiquiátrica, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/UsP, Ribeirão Preto, 2010. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22131/tde-16052011-154652/publico/Liviasanches.pdf>. Acesso em: 11 ago. 2023.
33. JOSHI, Amol; BOW, Alexander; AGIUS, Mark. Pharmacological therapies in bipolar disorder: a review of current treatment options. Psychiatria Danubina, Zagreb, Croatia, v. 31, n. 3, p. 595-603, set. 2019.

34. DOWIS, Kathryn; BANGA, Simran. The Potential Health Benefits of the Ketogenic Diet: a narrative review. *Nutrients*, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 1654, 13 maio 2021. MDPI AG.
35. BRIETZKE, Elisa; MANSUR, Rodrigo B.; SUBRAMANIAPILLAI, Mehala; BALANZÁ-MARTÍNEZ, Vicent; VINBERG, Maj; GONZÁLEZ-PINTO, Ana; ROSENBLAT, Joshua D.; HO, Roger; MCINTYRE, Roger S.. Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: evidence and developments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, [S.L.], v. 94, p. 11-16, nov. 2018. Elsevier BV.
36. YAROSLAVSKY, Yuri; STAHL, Ziva; BELMAKER, R H. Ketogenic diet in bipolar illness. *Bipolar Disorders*, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 75-75, fev. 2002. Wiley.
37. DANAN, Albert; WESTMAN, Eric C.; SASLOW, Laura R.; EDE, Georgia. The Ketogenic Diet for Refractory Mental Illness: a retrospective analysis of 31 inpatients. *Frontiers In Psychiatry*, [S.L.], 6 jul. 2022. Frontiers Media SA.
38. BOHNEN, Jeffrey L. B.; WIGSTROM, Travis P.; GRIGGS, Alexis M.; ROYTMAN, Stiven; PAALANEN, Rebecca R.; ANDREWS, Hailemichael A.; BOHNEN, Nicolaas I.; FRANKLIN, Jacob J. H.; MCINNIS, Melvin G.. Ketogenic-Mimicking Diet as a Therapeutic Modality for Bipolar Disorder: biomechanistic rationale and protocol for a pilot clinical trial. *Nutrients*, [S.L.], v. 15, n. 13, p. 3068, 7 jul. 2023. MDPI AG.
39. KOH, Sookyong; DUPUIS, Nina; AUVIN, Stéphane. Ketogenic diet and Neuroinflammation. *Epilepsy Research*, [S.L.], v. 167, p. 106454, nov. 2020. Elsevier BV.
40. JIANG, Ziyang; YIN, XI; WANG, Miao; CHEN, Tong; WANG, Yuanyuan; GAO, Zhongbao; WANG, Zhenfu. Effects of Ketogenic Diet on Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases. *Aging And Disease*, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 1146, 2022. Aging and Disease.
41. BEYER, John L.; PAYNE, Martha E.. Nutrition and Bipolar Depression. *Psychiatric Clinics Of North America*, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 75-86, mar. 2016. Elsevier BV.
42. NERY, Fabiano G.; LI, Wenbin; DELBELLO, Melissa P.; WELGE, Jeffrey A.. N-acetylcysteine as an adjunctive treatment for bipolar depression: a systematic review and meta :analysis of randomized controlled trials. *Bipolar Disorders*, [S.L.], v. 23, n. 7, p. 707-714, 15 jan. 2021. Wiley.

43. BERK, Michael; DEAN, Olivia M; COTTON, Sue M; GAMA, Clarissa s; KAPCZINSKI, Flavio; FERNANDES, Brisa; KOHLMANN, Kristy; JEA VONS, Susan; HEWITT, Karen; MOSS, Kirsteen. Maintenance N-acetyl cysteine treatment for bipolar disorder: a double-blind randomized placebo controlled trial. BMC Medicine, [S.L.], v. 10, n. 1, 14 ago. 2012. Springer Science and Business Media LLC.



01 de dezembro de 2023

Data e assinatura do aluno(a)



01 de dezembro de 2023

Data e assinatura do orientador(a)