

A INFLUÊNCIA DA AMÍGDALA NO TRANSTORNO BIPOLAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA E COMPARATIVA DA LITERATURA

**THE AMYGDALA INFLUENCES ON THE BIPOLAR DISORDER: AN INTEGRATIVE
AND COMPARATIVE REVIEW OF LITERATURE**

**LA INFLUENCIA DE LA AMÍGDALA EN EL TRASTORNO BIPOLAR: UNA REVISIÓN
INTEGRATIVA Y COMPARATIVA DE LA LITERATURA**

Gustavo Soares Domingues

- Graduando em Psicologia pela Universidade Católica de Santos
- E-mail: gustavodomingues@unisantos.br

Hilda Rosa Capelão Avoglia

- Doutora pelo Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. Mestre em Psicologia da Saúde pela Universidade Metodista de São Paulo. Docente do Programa de Pós-Graduação Stricto Senso em Psicologia, Desenvolvimento e Políticas Públicas da Universidade Católica de Santos.
- E-mail: hildaavoglia@unisantos.br

RESUMO

O objetivo do estudo consistiu em investigar a relação da amígdala e sua estrutura com o Transtorno Bipolar (TB). Realizou-se uma revisão integrativa na literatura com o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) em duas etapas, primeiro e segundo semestre de 2022. Ambos os estudos foram utilizadas as mesmas palavras chaves “amígdala” e “bipolar disorder”, intercaladas pelo conector *AND*. Ao todo foram selecionados 17 artigos, e os resultados apontaram que alterações na amígdala cerebral se mostraram presentes no TB. Fator importante, visto que essa região é a responsável pelo medo e por aspectos emocionais, afetando, consequentemente, a proteção do indivíduo aos riscos tanto no TB quanto no TB precoce. Verificou-se que pacientes maníacos apresentaram volumes diminuídos na estrutura da amígdala. Os resultados atendem aos objetivos iniciais, sugerindo que novas pesquisas são necessárias.

Palavras-chave: Transtorno Bipolar (TB); Amígdala; Episódio Maníaco

ABSTRACT

The objective of the study was to investigate the relationship of the amygdala and its structure with Bipolar Disorder (BD). An integrative review of the literature was carried out with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) protocol in two stages, the first and second semester of 2022. Both studies used the same keywords “amygdala” and “bipolar disorder”, interspersed by the AND connector. In total, 17 articles were selected, and the results showed that changes in the cerebral amygdala were present in BD. An important factor, since this region is responsible for fear and emotional aspects, consequently affecting the individual's protection from risks in both TB and early TB. It was found that manic patients presented decreased volumes in the amygdala structure. The results meet the initial objectives, suggesting that further research is necessary.

Keywords: Bipolar Disorder; Amígdala; Manic Episode

RESUMEN

El objetivo del estudio fue investigar la relación entre la amígdala y su estructura con el Trastorno Bipolar (TB). Para ello, se realizó una revisión integrativa de la literatura siguiendo el protocolo PRISMA en dos etapas: primer y segundo semestre de 2022. Se utilizaron los descriptores “amígdala” y “bipolar disorder”, conectados por AND. En total, se seleccionaron 17 artículos y los resultados indicaron alteraciones en la amígdala en individuos con TB. Esto es relevante, ya que esta región es clave en el miedo y los aspectos emocionales, influyendo en la protección frente a riesgos, tanto en el TB como en el TB precoz. Los hallazgos cumplen con los objetivos iniciales y refuerzan la necesidad de más investigaciones.

Palabras clave: Trastorno Bipolar; Amígdala; Episodio Maníaco.

INTRODUÇÃO

A Psicologia, por muitos anos, esteve associada exclusivamente ao inconsciente. Com o passar do tempo, e com o surgimento da neurociência, possibilitou-se a complementação de muitas afirmações já estipuladas anteriormente. O cérebro humano é a principal característica do homem, isso porque possui a riqueza de armazenar, receber, elaborar, planejar e promover ações, de acordo com as conexões neuronais sinápticas (Dalgalarrodo, 2019).

Pela multiplicidade de abordagens da Psicologia, elaborou-se uma área que unisse principalmente a Neurociência e a Psicologia, sendo nomeada como Neuropsicologia. Esse campo investiga as funções psicológicas e a atividade cerebral, com ênfase em funções cognitivas, memória, linguagem, raciocínio, habilidades visuoespaciais, de reconhecimento, resolução de problemas etc. (Dalgalarrodo, 2019). Ressalta-se que a possibilidade de utilização de uma abordagem não elimina, nem desvaloriza, a outra. O enfoque por detrás de uma delas é facilitar a compreensão de um fenômeno específico da melhor maneira.

Segundo Dalgalarrodo (2019), o Transtorno Bipolar (TB) – ou Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) – é marcado pelo seu caráter episódico entre mania e depressão que ocorre em um período delimitado e frequência, possuindo também períodos de eutímia. De modo geral, a eutímia serve como uma fase que separa a mania e a depressão (APA, 2013), e pode ser caracterizada como um estado de saúde mental estável em pacientes com TB (Li *et al.*, 2018). A causa do TB, segundo Malloy-Diniz *et al.* (2014), é 90% genética, mas o estresse e os fatores ambientais possibilitam a replicação do gene influente no transtorno bipolar.

Diante desse panorama, é fundamental compreender as definições de episódio maníaco. Segundo Dalgalarrodo (2019), a base da mania são sintomas de euforia, alegria exacerbada, elação (grandiosidade do ego), grandiosidade e/ou irritabilidade aos fatos da vida e aceleração das funções psíquicas. É importante caracterizar também o grande aumento de energia, diminuição da necessidade de sono e envolvimento excessivo em atividades com alto potencial de consequências dolorosas (APA, 2013). Como exemplo desses sintomas têm-

se: o consumismo excessivo, investimento de risco, descontrole com dinheiro e/ou atividades sexuais explícitas.

Por outro lado, no que tange às estruturas cerebrais, há duas áreas fundamentais a serem consideradas, o Córtex Pré-Frontal (PFC¹) e o Sistema Límbico. O PFC é responsável pelas funções executivas, enquanto o Sistema Límbico é voltado ao campo emocional, com ênfase nas emoções primárias como prazer, dor, docilidade, afeto, medo e raiva (Tortora; Derrickson, 2010). Sob esse viés, a amígdala cerebral (também chamada de tonsila em algumas bases de dados), é uma estrutura integrante do Sistema Límbico e sua principal função está associada às emoções de medo e sobrevivência (Tortora; Derrickson, 2010). Além disso, uma pessoa com a amígdala lesionada e/ou com baixo funcionamento, tende a “não reconhece expressões de medo em outras pessoas ou não expressa medo em situações apropriadas” (Tortora; Derrickson, 2010, p. 509).

Assim, compreende-se que a bipolaridade pode ser analisada sob o olhar de diversas áreas do conhecimento, principalmente na Psiquiatria, Psicologia e na patologia. Diante disso, o presente trabalho busca compreender e analisar essa importante relação. A forte correlação da amígdala com o córtex pré-frontal e a sintomatologia maníaca mostram-se áreas de interesse para pesquisa dentro do campo da bipolaridade (Pice; Devets, 2010; Phelps; Ledoux, 2005 *apud* Angelescu *et al.*, 2021)

Assim, justifica-se a presente pesquisa considerando a ausência de material nacional sobre o assunto, o grande período entre as publicações e o apreço dos pesquisadores em relação ao tema. Logo, observa-se a necessidade desse estudo pela democratização do conhecimento a nível acadêmico nacional e maior incidência dessa temática dentro das pesquisas de cunho psicológico, visando que muitos dos estudos associados aos transtornos mentais estão inseridos no campo da Medicina. Além de tudo, há a possibilidade de psicoeducação para indivíduos que possuem TB.

A hipótese inicial é de que alterações anatomo-fisiológicas da amígdala corroboram para determinados comportamentos e situações vivenciadas por indivíduos bipolares, principalmente em estado de mania. Ou seja, um funcionamento

1 Abreviação originada de *prefrontal cortex*, área cerebral em inglês.

inadequado da amígdala proporciona a ausência de medo em situações de risco. Logo, corrobora com os demais fatores, incluindo o córtex pré-frontal, para que o indivíduo realize ações que podem gerar resultados negativos. Leva-se em consideração que estudos acerca dessa relação se iniciaram a muito tempo, como o proposto por Kendall (1990 *apud* Cui *et al.*, 2020) que estima que o volume da amígdala é reduzido no início do Transtorno Bipolar e aumenta com a idade.

Desse modo, o objetivo do estudo consistiu em investigar a relação da amígdala e sua estrutura com o Transtorno Bipolar. Dessa forma, os objetivos específicos são: (1) Compreender o Transtorno Bipolar; (2) Associar as subclasses presentes no Transtorno Bipolar; (3) Comparar a relação entre as alterações da amígdala e o comportamento do indivíduo com bipolaridade. Considerando as informações supracitadas, elabora-se a seguinte pergunta: Quais os impactos das alterações patológicas das amígdalas em indivíduos com transtorno bipolar?

METODOLOGIA

O estudo foi realizado em duas etapas para comparação da literatura acerca do assunto em períodos diferentes, maio e novembro de 2022. A metodologia utilizada em ambos foi semelhante, porém os filtros utilizados foram adaptados para aderência de uma literatura suficiente na segunda etapa. De modo que o intuito principal, consiste em comparar as literaturas e se possível, por meio da etapa II, complementar os resultados, discussão e conclusões acerca do tema. Diante disso, ressalta-se que ambas as etapas buscam responder aos mesmos objetivos e pergunta problema.

Etapa I

A presente pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura (SOUZA *et al.*, 2010), de natureza básica, objetivo exploratório, possuindo abordagem qualitativa do material selecionado e seguindo as orientações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Galvão; Pansani; Harrad,

2015). A utilização da revisão integrativa foi influenciada principalmente, pois “é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado” (Souza *et al.*, 2010, p. 103).

As produções elencadas, inicialmente, foram todas produzidas em inglês e presentes na BVS - Biblioteca Virtual em Saúde. Além disso, a seleção dos materiais da primeira etapa ocorreu em maio de 2022. Desse modo, a pesquisa foi baseada no processo de revisão integrativa que é, de acordo com Souza *et al.* (2010), dividida em 6 etapas: elaboração da pergunta norteadora; busca ou amostragem na literatura; coleta dos dados; crítica de estudos que foram incluídos; discussão de resultados; apresentação de uma revisão integrativa.

Assim, dentro da primeira fase foi elaborada a seguinte pergunta norteadora utilizando a estratégia PICO (Santos; Pimenta; Nobre, 2007): Quais os impactos de alterações patológicas das amígdalas em indivíduos com transtorno bipolar? Na segunda fase, houve a seleção de palavras-chave, construção de sintaxes e seleção de artigos por meio dos critérios de inclusão e exclusão. Nas fases 3, 4 e 5, houve a análise de dados e tabulação. Por fim, a fase 6 caracterizou-se pela elaboração de um relatório parcial durante o primeiro semestre de 2022 e um relatório final no segundo semestre de 2022.

Dessa forma, os descritores utilizados foram “bipolar disorder” e “amygdala”. Sendo ligados pelo operador *AND*. Além disso, houve filtragem dos artigos por meio das seguintes delimitações: presença das palavras-chave no título e data de publicação nos últimos 5 anos (2017 a 2022).

Diante disso, ocorreu a seleção e inclusão dos artigos com base nos seguintes critérios: (1) artigos que abordavam diretamente a relação entre a amígdala e a bipolaridade; (2) possibilidade de download e tradução do material; (3) artigos que possuíam classificação pela plataforma Sucupira da Capes entre A1 e B3 dentro da área de Psicologia.

Enquanto os critérios de exclusão foram: (1) artigos que não contemplavam o filtro aplicado e/ou os critérios de inclusão; (2) artigos que fossem pagos ou necessitassem de registro institucional; (3) artigos que abordavam outros temas e correlacionavam-se

com a amígdala; (4) artigos que falavam concomitantemente de outros transtornos; (5) Artigos cujo foco era no processo terapêutico e/ou farmacológico.

Etapa II

A presente pesquisa consiste em uma replicação da primeira etapa, com flexibilização e adaptabilidade dos critérios de elegibilidade referentes ao tema. Assim se trata de uma revisão integrativa da literatura (Souza *et al.*, 2010), de natureza básica, objetivo exploratório e abordagem qualitativa do material selecionado. As produções elencadas, inicialmente, são todas produzidas em inglês e presente na BVS - Biblioteca Virtual em Saúde, de modo que o período de seleção se deu em novembro de 2022. Desse modo, a pesquisa permaneceu baseada no processo de revisão integrativa dividida nas 6 etapas postuladas na metodologia da etapa I. Dessa forma, os descritores utilizados foram “bipolar disorder” e “amygdala”, sendo ligados pelo operador *AND*. Além disso, houve filtragem dos artigos por meio das seguintes delimitações: presença das palavras-chave no título, sendo obrigatória apenas no termo “Bipolar Disorder”, e data de publicação nos últimos 2 anos (2021 e 2022).

O intuito da delimitação utilizando uma data extremamente recente se dá pela tentativa de comparar se os estudos mais atuais coincidem com os elencados anteriormente. Ademais, ressalta-se que a possibilidade de inclusão de artigos publicados em 2021 ocorreu, pois, na primeira etapa, devido aos filtros, não constou nenhum desse período. Assim, com a flexibilidade apresentada no processo de obrigatoriedade dos termos, permitiu-se a inserção de estudos produzidos nesse ano. Apesar de haver um artigo produzido em 2022 na etapa I, ele permaneceu incluso, de modo que, quando selecionado na segunda etapa, foi considerado duplicata. Além de tudo, no processo de seleção, o total de artigos incluídos para análise seriam 14, porém, devido a cobrança para o acesso, 4 foram eliminados da revisão, restando 10.

Diante disso, de modo geral os critérios de seleção permaneceram os mesmos, sendo alterados com mais afinco apenas os filtros para seleção. A seleção e inclusão dos artigos ocorreram com base na leitura de títulos e resumos e nos seguintes critérios: (1) artigos que

abordavam diretamente a relação entre a amígdala e a bipolaridade; (2) possibilidade de download e tradução do material; (3) artigos que possuíssem classificação pela plataforma Sucupira da Capes entre A1 e B3 na área da Psicologia.

Enquanto os critérios de exclusão foram: (1) artigos que não contemplavam o filtro aplicado e/ou os critérios de inclusão; (2) artigos pagos, até mesmo com registro institucional; (3) Abordar outros temas e correlacionar-se tangencialmente com a amígdala; (4) artigos que possuíam, concomitantemente, outros transtornos no estudo; (5) artigos que possuíam como foco o processo terapêutico e/ou farmacológico, incluindo nessa categoria as substâncias psicoativas; (6) artigos com enfoque exclusivo no processo neuroanatômico e/ou genético sem correlação com comportamentos e demais campos de análise da Psicologia; (7) artigos de pesquisa empírica que não possuíam indivíduos diagnosticados com Transtorno Afetivo Bipolar, ou que apresentavam comorbidades; (8) estudos com enfoque, exclusivamente, em análise de risco para TB; e (9) artigos que compararam estrutura neuroanatômica e semiologia de dois ou mais transtornos.

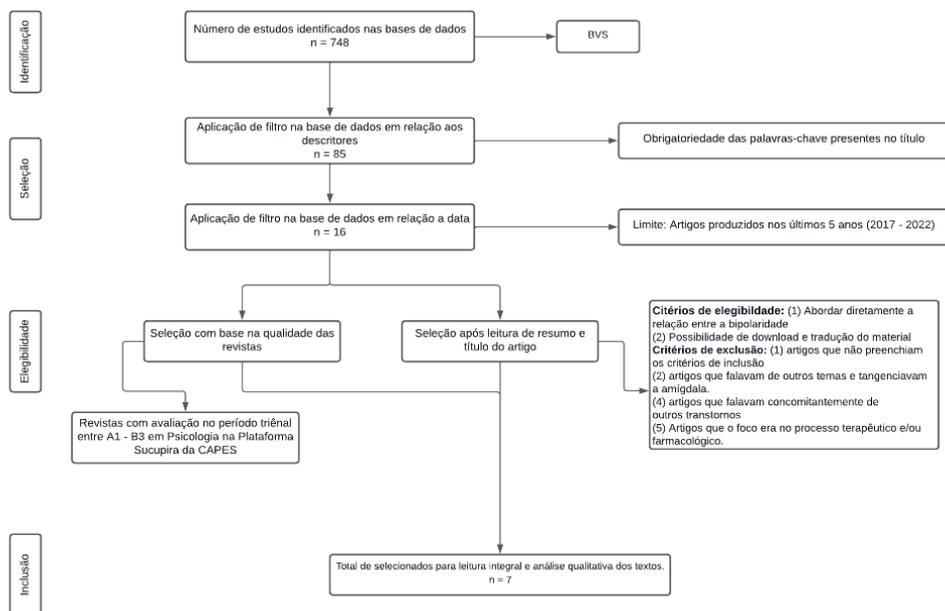
Ademais, ressalta-se que apesar de não serem permitidos, na inclusão, artigos que abordam potenciais farmacológicos, foram aceitos alguns estudos que comparavam o antes e o demais da medicalização desde que: (1) não possuísse enfoque em algum fármaco específico; e (2) não possuísse perspectiva exclusivamente no processo terapêutico e anulasse os demais campos, como o sintomatológico, semiológico e comportamental. Da mesma forma, no que se refere ao critério 8 de exclusão, foram aceitos artigos com comorbidades quando eles se constituíam de revisões sistemáticas e/ou bibliográficas da literatura.

RESULTADOS

Etapa I

Inicialmente, ao realizar a pesquisa com os descritores apresentados na metodologia, obtiveram-se 748 estudos. Após a filtragem por data e presença do descritor no título restaram 16 estudos, que foram selecionados de acordo com a classificação do periódico e dos critérios de elegibilidade, com base na leitura dos resumos e títulos. Conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma prisma da Etapa I



Fonte: elaborado pelos autores, 2022.

A amostra (n=7) foi analisada qualitativamente, considerando os dados que responderam à pergunta problema. Com os artigos selecionados, elaborou-se o seguinte quadro:

Quadro 1 – Relação de dados dos artigos selecionados.

Nº do artigo	Título	Autor(es) e ano	Periódico	Base de dados	Avaliação Sucupira
1	<i>Correlation Between Decreased Amygdala Subnuclei Volumes and Impaired Cognitive Functions in Pediatric Bipolar Disorder</i>	Cui et al., 2020	<i>Frontiers in Psychiatry</i>	MEDLINE (BVS)	B1
2	<i>The Role of Amygdala in Patients With Euthymic Bipolar Disorder During Resting State</i>	Li et al., 2018	<i>Frontiers in Psychiatry</i>	MEDLINE (BVS)	B1
3	<i>Age-specific effects of structural and functional connectivity in prefrontal-amygdala circuitry in women with bipolar disorder</i>	Tang et al., 2018	<i>BMC Psychiatry</i>	MEDLINE (BVS)	A2

4	<i>Altered frontal-amygdala effective connectivity during effortful emotion regulation in bipolar disorder</i>	Zhang <i>et al.</i> , 2018	<i>Bipolar Disorders</i>	MEDLINE (BVS)	A1
---	--	----------------------------	--------------------------	---------------	----

5	<i>Amygdala-Prefrontal Cortex Resting-State Functional Connectivity Varies with First Depressive or Manic Episode in Bipolar Disorder</i>	Wei <i>et al.</i> , 2017	<i>Neuroscience letters</i>	MEDLINE (BVS)	B1
---	---	--------------------------	-----------------------------	---------------	----

6	<i>Amygdala structure and function in paediatric bipolar disorder and high-risk youth: A systematic review of magnetic resonance imaging findings</i>	Simonetti <i>et al.</i> , 2022	<i>World journal of biological psychiatry</i>	MEDLINE (BVS)	B1
---	---	--------------------------------	---	---------------	----

7	<i>A Glutamate Transporter EAAT1 Gene Variant Influences Amygdala Functional Connectivity in Bipolar Disorder</i>	Poletti et al., 2018	<i>Journal of Molecular Neuroscience</i>	MEDLINE (BVS)	B1
---	---	----------------------	--	---------------	----

Fonte: elaborado pelos autores, 2022.

Levando em consideração os dados dos artigos, é imprescindível registrar que não houve delimitação de base de dados, apenas de biblioteca. No entanto, todo o material encontrado estava presente na MEDLINE, ligada a BVS.

Por conseguinte, analisando os dados dos artigos, observou-se que eles possuíam em comum a utilização de testes e métodos de avaliação para o Transtorno Bipolar (TB). Logo, foi elaborada uma tabela contendo o título, objetivo, métodos avaliativos utilizados e a amostra presente nos estudos. Vale ressaltar que para a compreensão do quadro seguinte (Quadro 2) é necessário contextualizar-se acerca da numeração do artigo referenciado no quadro anterior (Quadro 1). A utilização desse método de organização deu-se principalmente para que as informações se adequassem ao espaço disponível na formatação.

Quadro 2 – Relação de objetivos, testes e amostras dos artigos de acordo com o Quadro 1.

Nº do artigo	Objetivos/Hipótese	Método de avaliação dos sintomas	Amostra
1	Investigar as características morfológicas dos subnúcleos da amígdala em pacientes com transtorno bipolar pediátrico (PBD) em comparação com controles saudáveis (HC), e comparar os volumes da amígdala e dos subnúcleos em uma amostra de pacientes maníacos ou eutímicos com PBD em relação aos controles saudáveis.	Funções cognitivas foram avaliadas por meio do teste Stroop de palavras-cor (SCWT), teste de trilha (TMT), subteste de recordação imediata de reprodução visual (VR-I) e <i>subtest de digit span</i> (DST). A amígdala e suas estruturas de subnúcleos foram analisadas pelo software <i>FreeSurfer</i> , houve a comparação de seus volumes entre os grupos e foi realizada correlação com desfechos clínicos e cognitivos.	Foram 40 pacientes ambulatoriais, adolescentes com PBD maníaco ou eutímico de acordo com os critérios do DSM-5 para TB e 19 controles saudáveis.
2	Investigar a conectividade funcional do cérebro e a intensidade da atividade presente na amígdala, que desempenha um papel importante no TB (transtorno bipolar), em pacientes com TB eutímico durante o estado de repouso.	Escala de Avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D) para análise de pacientes depressivos, e <i>Young Mania Rating Scale</i> (YMSR) para analisar a gravidade da mania/hipomania.	Participaram do estudo 19 eutímicos e 25 controles. (Foram excluídos 2 eutímicos e 3 controles. Ou seja, antes eram 21 eutímicos e 28 controles). A exclusão ocorreu por conta do excesso de movimento da cabeça na ressonância.

- 3 Investigar se existiam alterações na estrutura e conectividade funcional entre a amígdala e o córtex pré-frontal em pacientes do sexo feminino com transtorno bipolar em diferentes idades.
- Foram usadas a *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), a *Young Mania Rating Scale* (YMRS) e a *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) para comparar os dois grupos.
- 49 pacientes do sexo feminino com TB de 13 a 25 anos, e 60 indivíduos HC da mesma idade, além de, 43 pacientes do sexo feminino com TB (idades entre 26 e 45 anos) e 60 indivíduos HC da mesma idade.
-

- 4 Investigar se pacientes com TB (transtorno bipolar) apresentam conectividade efetiva anormal das áreas pré-frontais para a amígdala durante esforço ER (*emotional regulation*)
- Foi utilizada a modelagem causal dinâmica, para investigar a conectividade efetiva do córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) e córtex pré-frontal ventrolateral (VLPFC) para a amígdala, bem como a conectividade entre o DLPFC e o VLPFC durante a reavaliação.
- Participaram 23 pacientes com TB e 17 controles saudáveis HC (controles saudáveis)
-

- 5 Usar a conectividade funcional baseada em sementes (*seed-based*) para examinar o sistema neural amígdala-córtex pré-frontal em indivíduos com TB (transtorno bipolar) na primeira fase de atividade elevada e deprimida do episódio de humor para identificar possíveis padrões do sistema neural relacionados ao estado em repouso.
- Medidas de sintomas usando a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAMD) e o *Young Manic Rating Scale* (YMRS) foram obtidos em todos os 3 grupos.
- Foram 16 participantes com primeiro episódio depressivo e 13 participantes com primeiro episódio de TB, bem como 30 participantes de HC (controles saudáveis).
-

- 6 Revisar sistematicamente estudos de ressonância magnética estrutural e funcional investigando a amígdala em pacientes com Transtorno Bipolar Pediátrico (TBP) e em jovens de alto risco (HR) para desenvolver TBP.
- Não se aplica, se tratou de uma revisão de literatura sobre os achados.
- Na revisão, havia como critério de eleição a necessidade de as pesquisas serem com indivíduos de idades entre os 6 e os 18 anos.
-

7	<p>Considerando que a conectividade funcional pode ser influenciada pelos níveis de glutamato e que o alelo rs2731880 C é necessário para que o sinal transdutor e ativador de transcrição (STAT) se ligue ao promotor EAAT1 e possa modular a expressão do transportador, a hipótese era de que o alelo rs2731880 afetasse a conectividade funcional em pacientes com TB.</p>	<p>Utilizou-se critérios do DSM-V, entrevista SCID e Escala de Depressão de Hamilton.</p>	<p>68 participantes (48 F, 20 M) com episódio depressivo maior sem a presença de características psicóticas</p>
---	--	---	---

Fonte: elaborado pelos autores, 2022.

Por fim, foi elaborado o seguinte quadro contendo a numeração do artigo (Quadro 1) e as conclusões obtidas pelos pesquisadores. Diante dos resultados apresentados, faz-se mister observar que o estudo de número 7 não possuía indivíduos com bipolaridade, apenas com crise depressiva, logo tal estudo deve ser analisado com maior afincamento e ponderação frente ao tema da presente pesquisa.

Quadro 3: Relações de conclusões dos estudos (etapa I)

Nº do artigo	Conclusões
1	<p>Os achados desse material apoiam relatos anteriores de volumes menores da amígdala e disfunções cognitivas no PBD (Transtorno Bipolar Pediátrico), além disso, trazem informações sobre as anormalidades de mapeamento para subnúcleos específicos da amígdala. A correlação entre o volume basolateral e o VR-I (recordação imediata de reprodução visual) do PBD pode expandir as compressões atuais acerca das anormalidades neurais que podem ser alvo de tratamento.</p>
2	<p>Os resultados deste estudo encontraram uma atividade anormal da amígdala durante o estado de repouso em pacientes eutímicos, representada por maior escore de fALFF (Amplitude Fracionada de Flutuação de Baixa Frequência) e menor CF (conectividade funcional) entre a amígdala e a AME (regiões sensório-motoras). Além disso, os resultados desse estudo podem apresentar informações úteis para melhor compreensão das bases neurobiológicas do TB.</p>
3	<p>Nessa pesquisa transversal forneceram-se evidências de que alterações no desenvolvimento funcional e estrutural do cérebro podem ocorrer em diferentes idades e estágios da vida em pacientes do sexo feminino com TB. Durante a adolescência e a idade adulta jovem, foram observadas anormalidades na CF (Conectividade Funcional) do circuito neural amígdala-Córtex Pré-Frontal, de modo que a integridade estrutural desse circuito foi alterada durante a fase adulta. Cogita-se que esses achados podem estar associados à fisiopatologia do TB no sexo feminino.</p>

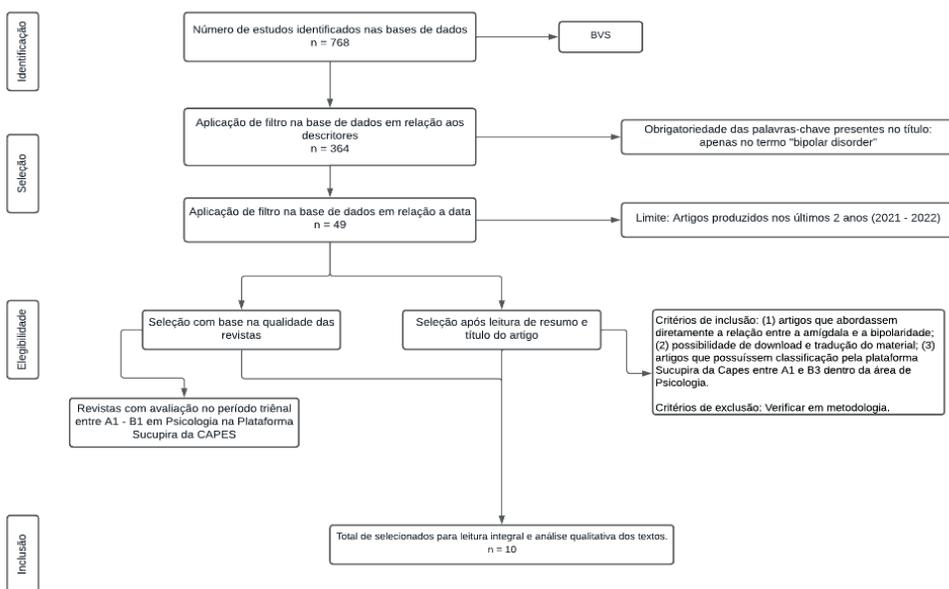
4	<p>Propõe-se que o efeito modulador mais fraco da reavaliação na conectividade efetiva do dorsolateral do córtex pré-frontal (DLPFC)-amígdala em pacientes com TB em comparação ao HC (controles saudáveis) são indicadores de controle cognitivo direto perturbado nas emoções negativas, enquanto o controle indireto via VLPFC (ventrolateral do córtex pré-frontal) estava intacto. Para estudos futuros de conectividade efetiva durante esforço de ER (regulação emocional) sugere-se investigar mais os efeitos de estado e traço e vincular essas anormalidades à sintomatologia, como a polaridade dos episódios e a frequência de ciclagem em pacientes com TB.</p>
5	<p>Os resultados sugerem que o estado de humor durante os primeiros episódios de TB pode estar diretamente relacionado à anormalidade na lateralização hemisférica. As anormalidades na conectividade funcional do PFC com a amígdala esquerda podem apresentar a característica de traço para TB, enquanto déficits na conectividade funcional entre o PFC e a amígdala-direita pode ser específico do episódio maníaco, em comparação com o episódio depressivo.</p>
6	<p>A hiperatividade funcional na amígdala está presente tanto no Transtorno Bipolar Pediátrico quanto em jovens de alto risco, enquanto a direção das alterações pré-frontais nos dois grupos é menos consistente. As alterações estruturais da amígdala parecem não estar presentes em jovens com alto risco, mas parecem estar relacionados a uma forma mais grave de doença em indivíduos com Transtorno Bipolar Pediátrico (TBP). Portanto, de modo funcional (não estrutural) a amígdala e suas alterações podem servir como possíveis endofenótipos no TBP. No entanto, mesmo que evidências adicionais sejam necessárias, os achados dos estudos de ressonância magnética incentivam pesquisas sobre possíveis alvos interventivos focados em diminuir as ativações da amígdala, visando o atraso ou interrupção das cascatas patológicas que levam ao início da doença.</p>

7 As análises de conectividade funcional da amígdala para todo o cérebro revelaram interações significativas entre rs2731880 e a tarefa (estímulos emocionais vs. formas geométricas) para as conexões funcionais entre a amígdala direita e o córtex cingulado anterior subgenual direito. Em análises post-hoc revelou-se que os pacientes T/T mostraram uma conectividade negativa significativa entre a amígdala e o córtex cingulado anterior em comparação com os portadores C. Os indivíduos T/T também tiveram um desempenho significativamente melhor na tarefa de correspondência de face do que os portadores de rs2731880*C. Os estudos revelam diferenças que estão associadas ao genótipo EAAT1 na conectividade córtico-límbica na regulação afetiva, possivelmente identificando uma base neurobiológica da disfunção emocional no TB.

Fonte: elaborado pelos autores, 2022.

Etapa II

Figura 2: Fluxograma prisma da etapa II



Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Diante dos dados apresentados no fluxograma (Fig. 2), o resultado para análise da segunda etapa foi $n = 10$. Observa-se no material suscitado forte incidência de temas analisando o Transtorno Bipolar Pediátrico. Ao comparar o resultado total dos estudos na etapa I ($n = 748$) e etapa II ($n = 768$) pode-se entender que a produção e publicação de materiais nesse campo é baixa quando observados temas mais populares, como impacto da ansiedade, por exemplo.

Outrossim, na etapa II, diferente do primeira, o enfoque em relação à avaliação das revistas em que foram publicados os estudos foi menor, mesmo que tenha permanecido, pois o verdadeiro desejo frente a essa atualização era de complementar a revisão, comparando e buscando novos achados sobre o tema. Diante disso, elaborou-se dois quadros, similares aos da primeira etapa. Um dos quadros contendo os títulos, autores, ano, revistas e respectivas avaliações (Quadro 4) e outro contendo os resultados das pesquisas analisadas (Quadro 5):

Quadro 4: Relação de dados dos artigos selecionados.

Nº do artigo	Título	Autor(es) e Ano	Periódico	Base de dados	Avaliação Sucupira
1	<i>Resting-state functional connectivity and spontaneous brain activity in early-onset bipolar disorder: A review of functional Magnetic Resonance Imaging studies</i>	Cattarinusi et al., 2022	<i>Journal of affective disorders</i>	MEDLINE (BVS)	A2

2	<i>Neural underpinnings of emotion regulation subgroups in remitted patients with recently diagnosed bipolar disorder</i>	Kjærstad et al., 2022	<i>European neuropsychopharmacology</i>	MEDLINE (BVS)	A2
3	<i>Pretreatment Alterations and Acute Medication Treatment Effects on Brain Task-Related Functional Connectivity in Youth With Bipolar Disorder: A Neuroimaging Randomized Clinical Trial</i>	Li et al., 2022	<i>Journal of the american academy of child and adolescent psychiatry</i>	MEDLINE (BVS)	A2
4	<i>Childhood adversities and bipolar disorder: a neuroimaging focus</i>	Zovetti et al., 2022	<i>Epidemiology and psychiatric sciences (Online)</i>	MEDLINE (BVS)	A2
5	<i>The magnitude and variability of brain structural alterations in bipolar disorder: A double meta-analysis of 5534 patients and 6651 healthy controls</i>	Angelescu et al., 2021	<i>Journal of affective disorders</i>	MEDLINE (BVS)	A2

6	<i>Brain structural alterations in pediatric bipolar disorder patients with and without psychotic symptoms</i>	Gao et al., 2021	<i>Journal of affective disorders</i>	MEDLINE (BVS)	A2
7	<i>A preliminary study on functional activation and connectivity during frustration in youth with bipolar disorder</i>	Ross et al., 2021	<i>Bipolar disorders</i>	MEDLINE (BVS)	A1
8	<i>Resting-state functional connectivity indicators of risk and resilience for self-harm in adolescent bipolar disorder</i>	Dimick et al., 2022	<i>Psychological medicine</i>	MEDLINE (BVS)	A2
9	<i>The uncinate fasciculus in individuals with and at risk for bipolar disorder: A meta-analysis</i>	Xu et al., 2022	<i>Journal of affective disorders</i>	MEDLINE (BVS)	A2
10	<i>Reduced prefrontal cortex response to own vs. unknown emotional infant faces in mothers with bipolar disorder</i>	Bjertrup et al., 2022	<i>European neuropsychopharmacology</i>	MEDLINE (BVS)	A2

Fonte: elaborado pelos autores, 2022.

Quadro 5: Relações de conclusões dos estudos (Etapa II)

Nº do artigo	Conclusões
1	<p>O TB de início precoce (PBD) parece ser caracterizado por rs-FC (conectividade funcional em estado de repouso) seletiva e disfunções de atividade espontânea em Modo de Rede Padrão e Rede de Saliência, bem como nos circuitos córtico-límbico e córtico-estriatal, de modo que isso poderia explicar os déficits emocionais e cognitivos observados no TB.</p>
2	<p>Os subgrupos neuronais identificados em pacientes com hiperatividade da amígdala ou hipoatividade da rede ampla durante a regulação emocional apontam para certa heterogeneidade neurobiológica em pacientes com TB em remissão. A reatividade aumentada da amígdala pode ser um alvo neuronal para tratamentos personalizados visando a prevenção de recaídas.</p>
3	<p>Alterações funcionais em várias regiões do cérebro associadas ao processamento cognitivo e à integração do processamento cognitivo e afetivo foram demonstradas em jovens com TB não tratado, antes do tratamento. O tratamento reduziu várias dessas alterações, com efeitos significativos na primeira semana apenas no grupo de tratamento com quetiapina. A normalização da conectividade funcional pode representar um biomarcador promissor para o engajamento precoce do alvo em jovens com TB.</p>
4	<p>As alterações nestas regiões (hipocampo, tálamo, amígdala, córtex frontal, corpo caloso e conectividade pré-fronto-límbica) do cérebro de pacientes com TB são possivelmente devido ao efeito do estresse produzido pelas Adversidades na Infância (AI), sendo o hipocampo parte do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o tálamo juntamente com a amígdala filtrando as informações sensoriais e regulando as respostas emocionais. No entanto, os resultados são inconclusivos e mistos, provavelmente devido à heterogeneidade de métodos e desenho do estudo. Futuros estudos de neuroimagem separando diferentes tipos de Adversidades na Infância (AI) ou diferenciando entre subtipos de TB são necessários para entender a ligação entre AI e TB.</p>

5 O Transtorno Bipolar está associado a alterações generalizadas dos volumes cerebrais da substância branca e cinzenta, principalmente do hipocampo, que eram menores, mas apresentavam maior variabilidade volumétrica em relação aos controles. Isso indica que a heterogeneidade dos processos neurobiológicos envolvendo o hipocampo contribui para a diversidade clínica no distúrbio, de modo que isso pode ser mais acentuado em homens do que em mulheres.

6 Os achados desse estudo sugeriram que características psicóticas no Transtorno Bipolar Pediátrico (TBP) estavam ligadas a extensas lesões estruturais cerebrais, presentes principalmente no circuito pré-frontal-límbico-estriado, algo que pode representar a base patológica de sintomas mais graves em pacientes com TBP psicótico.

7 A conectividade positiva entre Giro Frontal Inferior e a área ventromedial córtex pré-frontal (IFG-vmPFC) e o desacoplamento do estriado-ínsula em transtornos bipolares durante o processamento de feedback podem mediar a sensibilidade aumentada a estímulos importantes para recompensas. A conectividade IFG-PAG/PHG (PHG = Giro parahipocampal) elevada no TB após frustrações podem sugerir maior recrutamento da rede de atenção para regular a excitação e manter o comportamento direcionado a objetivos.

8 Os resultados desse estudo outorgam evidências preliminares de alterações da rsFC (conectividade funcional em estado de repouso) relacionada à recompensa em relação à automutilação em adolescentes com TB. As diferenças entre os grupos transmitiram uma combinação de riscos putativos e padrões de conectividade para resiliência. No entanto, mostraram-se necessários estudos futuros visando avaliar alterações no rsFC em resposta ao tratamento e as alterações correlacionadas com a automutilação.

9 Os achados desse estudo sugerem que anormalidades na microestrutura Fascículo Uncinado (UF), potencialmente relacionada com alterações na mielinização, seria como um mecanismo, mas não como um endofenótipo do TB. No entanto, devido ao poder limitado na subamostra REL (*first-degree relatives*/parentes de primeiro grau), a última constatação deve ser considerada preliminar. Portanto, são necessários estudos que examinem o papel da UF em indivíduos em risco familiar para TB.

10 Os achados desse material, observam que mães com TB apresentaram resposta do córtex pré-frontal dorsolateral inferior esquerdo (dlPFC) diferentes em comparação com mães saudáveis, quando analisados rostos próprios versus desconhecidos, especificamente de bebês, e conectividade funcional positiva anormal entre a amígdala (esquerda e direita) e as regiões pré-frontais. Além disso, mães com TB exibiram uma desativação mais intensa das regiões pré-cúneas (*precuneus*) e occipitais para todos os rostos infantis felizes vs. angustiados. Assim, após a realização do exame, elas avaliaram a angústia de seus bebês e a própria resposta aos rostos angustiados deles de forma menos negativa do que as mães saudáveis.

Fonte: elaborado pelos autores, 2022.

DISCUSSÃO

Levando em consideração o que fora apresentado na introdução acerca das estruturas límbicas, suas funções emocionais e, principalmente, acerca da amígdala, inicia-se a análise do conteúdo encontrado nos artigos observando a relação entre o Transtorno Bipolar e a amígdala (estrutural e funcionalmente). Inicialmente, analisa-se de maneira aprofundada a bipolaridade, que é dividida em três subtipos: I, II e ciclagem rápida. A Bipolaridade Tipo I é apresentada, segundo a APA (2014) e Dalgalarondo (2019), por episódios depressivos que são intercalados com fases de normalidade e fases maníacas. A mania, por sua vez, tende a apresentar-se com

constância na vida do indivíduo, apesar de ser necessária sua presença por uma única vez para o possível diagnóstico. Por outro lado, o Tipo II é caracterizado por episódios depressivos intercalados com períodos eutímicos e fases hipomaniacas. É importante definir que nesse subtipo o indivíduo não possui episódios maníacos (APA, 2014; Dalgalarrodo, 2019).

Por fim, ainda segundo a APA (2014) e Dalgalarrodo (2019), há o Tipo de Ciclagem Rápida. Esse é mais complexo de explicar e possui características intensas. Desse modo, ele se constitui por no mínimo quatro episódios, claros e distintos de transtorno de humor, de mania (ou hipomania) e/ou depressão. Assim, essa ciclagem de fases deve ocorrer num período de 12 meses. Além disso, para dois episódios de mesma polaridade há um intervalo de no mínimo 2 meses de remissão dos sintomas da fase anterior (APA, 2014; Dalgalarrodo, 2019).

A hipomania, por sua vez, é considerada o episódio maníaco menos intenso, que muitas das vezes passa despercebido (Dalgalarrodo, 2019). Segundo o DSM-V, não é tão grave ao ponto de prejudicar o funcionamento social e profissional, que, geralmente, são os campos mais afetados e de possível identificação para os episódios maníacos. Dessa maneira, entre sintomas comuns estão o excesso de disposição, piadas, planos, falas e atividades, que facilmente são associados a proatividade e bom-humor.

Desse modo, na literatura elencada (Dalgalarrodo, 2019), há diferentes tipos de episódios maníacos. Não obstante, é fundamental compreender os comportamentos mais incidentes em cada sintoma geral (sintomas cognitivos, de humor, psicóticos e comportamentos). No que tange aos sintomas cognitivos, os mais comuns são o pensamento acelerado e fuga de ideias, concentração fraca e ideias de grandeza não psicótica, todos atingindo uma média de 73% a 76% em frequência.

Por outro lado, os de humor mais comuns são irritabilidade, euforia e elação (com média entre 71% e 60%) (Dalgalarrodo, 2019). Além disso, as sintomatologias comportamentais com maior incidência são hiperatividade, hiperverbosidade (fala excessiva), rapidez na fala, redução da necessidade de sono e hipersexualidade (todos com frequência acima de 50%) (Dalgalarrodo, 2019). Por último, nos sintomas psicóticos apresentam-se qualquer delírio (como o de grandeza e o de perseguição),

alucinações (como os visuais e auditivas) e transtorno do pensamento (Dalgalarrodo, 2019). É interessante considerar que os sintomas psicóticos aparentam ser mais intensos que os demais, visto que rompem com muitas regras sociais e apresentam forte estigmatização, no entanto, são menos frequentes, tendo a máxima de 50% em sintomas de delírio.

Segundo estudos recentes, (Phillips *et al.*, 2003 *apud* Liwen *et al.*, 2018) a sintomatologia emocional em pacientes com TB, por exemplo a responsabilidade emocional, tem sido sugerida como algo relacionado aos problemas no esforço para regulação emocional (ER). Uma grande quantidade de evidências afirma que as disfunções nas redes cerebrais estão conectadas à regulação da emoção no TB (Strakowski *et al.*, 2012 *apud* Li *et al.*, 2018), e em geral o TB está constantemente associado a uma deficiência na atividade da amígdala (Spielberg *et al.*, 2016 *apud* Li *et al.*, 2018).

Segundo Cui *et al.* (2020), pacientes maníacos apresentaram volumes diminuídos na região da amígdala, que é fundamental nas estruturas límbicas, e, por sua vez, responsáveis pelos aspectos emocionais. Consoante a esses dados, segundo Tang *et al.* (2018), foram observadas anormalidades na integridade estrutural do circuito córtex pré-frontal e amígdala em participantes adultos e adolescentes do sexo feminino. Uma das teorias é de que pacientes que possuem Transtorno Bipolar apresentam hipoativação na comunicação *top-down* e hiperativação em áreas que estão relacionadas com os aspectos afetivos, como a amígdala (Houmenou *et al.*, 2011 *apud* Li *et al.*, 2018). Sabendo que o PFC é a área integrativa responsável pelo planejamento e inibições das ações, essas falhas de comunicação podem ser contribuintes para os comportamentos maníacos de risco.

Ademais, tem sido sugerido que a comunicação (ou controle) *top-down*, que ocorre do PFC para as áreas límbicas, entre elas a amígdala, é fundamental para que haja sucesso no esforço para regulação emocional (Ochsner; Buhle, 2012 *apud* Liwen *et al.*, 2018). Assim, segundo Liwen *et al.* (2018), propõe-se que os pacientes com TB apresentam distúrbios no circuito *top-down* entre o PFC e as estruturas límbicas, condizente com os propostos por Houmenou *et al.*, (2011 *apud* Li *et al.*, 2018).

Do mesmo modo, Wei *et al.* (2017) sugerem que o primeiro episódio de humor no TB pode estar relacionado às anormalidades no circuito neural amígdala-PFC. Além disso, segundo Li *et al.* (2018), pacientes em estado de eutímia também possuem alterações na estrutura da amígdala ao serem comparados com pessoas pertencentes do grupo controle, além de possuírem conectividade funcional significativamente menor entre a amígdala, as regiões sensoriais motoras e o lóbulo paracentral. Para Li *et al.* (2018), a menor atividade na amígdala e na área motora suplementar (SMA), segundo os estudos revisados, corroboram para maior autoconsciência. É importante ressaltar que Li *et al.* (2018) não fornecem uma definição específica de autoconsciência, todavia, o presente estudo associa o termo à metacognição, que pode ser entendida como o pensar acerca do pensamento.

Sobretudo, questiona-se o tipo de alteração, pois se há intensa autoconsciência, possivelmente, não haveria comportamentos inconsequentes e de risco, como no caso da mania, que também possui dados de alteração da estrutura da amígdala. Segundo Wei *et al.* (2017), as anormalidades na conectividade funcional entre a amígdala e o PFC esquerdo podem apresentar traços característicos do TB, enquanto a conectividade entre a amígdala e o PFC direito pode estar diretamente ligada aos episódios maníacos, quando se compara com o episódio depressivo. Ou seja, de modo geral, Wei *et al.* (2017) afirma que pacientes em estado maníaco e depressivo possuem diferenças neurais em repouso, mesmo que ambos possuam o diagnóstico de TB.

Vale ressaltar que dados apontados por Somerville (2016 *apud* Tang *et al.*, 2018) identificam que os jovens com TB expressam conexões anormais na rede entre a amígdala e as regiões críticas para o processamento emocional e da autoconsciência. Além de tudo, os efeitos da conectividade funcional das regiões do PFC e da amígdala estão diminuídos nas redes de memória de trabalho em indivíduos com Transtorno Bipolar Pediátrico (Somerville, 2016 *apud* Tang *et al.*, 2018).

Por sua vez, Brady *et al.* (2017 *apud* Poletti *et al.*, 2018) revelam que há alterações na conectividade funcional em estado de repouso. De acordo com os autores, pacientes em estados maníacos apresentam conectividade funcional diminuída na conexão entre o córtex cingulado anterior ventral e a amígdala, quando comparados com pacientes eutímicos. Desse modo, houve maior conectividade em pacientes eutímicos.

Em um estudo de revisão realizado por Zovetti *et al.* (2021), identificaram resultados parciais acerca da alteração em estruturas cerebrais, incluindo a amígdala, em traumas e adversidades na infância. Diante disso, correlacionaram a temática com o TB e observaram possíveis causalidades entre as adversidades na infância e o desenvolvimento de TB na fase adulta. Além disso, os autores encontraram que as adversidades estavam diretamente associadas ao aparecimento de transtorno psiquiátrico infantil (40%) e na vida adulta (25%) (Green *et al.*, 2010 *apud* Zovetti *et al.*, 2021)

Nos achados de Cattarinussi *et al.* (2022), há alterações na conectividade funcional em estado de repouso e em atividade cerebral espontânea nas regiões e estruturas córtico-límbicas, sendo uma delas a amígdala. Além disso, associam essas áreas ao campo emocional (Townsend; Altshuler, 2012 *apud* Cattarinussi *et al.*, 2022). Por fim, relatam que na mania e hipomania há alterações na conectividade funcional em estado de repouso na região da amígdala e nos córtex cingulado e frontal (Claeys *et al.*, 2022 *apud* Cattarinussi *et al.*, 2022)

Além disso, estudos realizados por Angelescu *et al.*, (2021) identificaram que a amígdala pode estar associada aos indivíduos com TB, mas não, obrigatoriamente, em todos. Não obstante, é importante ressaltar que essa estrutura é fundamental na regulação emocional (Usher *et al.*, 2010 *apud* Simonetti *et al.*, 2021). Ademais, apesar de o TB possuir maior enfoque nos afetos, as emoções são atingidas pois, sob a perspectiva semiológica, compreende-se que os afetos incluem o campo emocional.

Dessa maneira, observa-se nos dados supracitados e nas discussões que a amígdala tem forte influência no transtorno bipolar, possuindo características únicas e seguindo as particularidades do TB. Ademais, não se mostrou viável a apresentação dos dados analisados em todos os artigos, pois de modo geral as informações comunicavam-se entre si, logo, seria prolixidade expor individualmente os resultados identificados. Dessa maneira, os dados foram selecionados de acordo com a coerência de pensamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do estudo realizado, conclui-se a forte influência da amígdala no Transtorno Bipolar, assim como suas particularidades de acordo com a faixa etária, gênero e estados do TB (mania, hipomania, depressivo). No entanto, apesar da imensa quantidade de dados condizentes com a ideia proposta na hipótese, mais estudos são necessários, pois os dados analisados identificam alterações estruturais com resultados divergentes na mania, hipomania e depressão.

Além disso, acredita-se que há necessidade de estudos futuros que possibilitem compreender se essas alterações acarretam de fato nos comportamentos incidentes no estado maníaco. Leva-se em consideração que esse tema, de modo geral, é trabalhado única e exclusivamente sob o viés biologicista, abandonando a perspectiva psicológica e, conseqüentemente, os vieses subjetivos e comportamentais dos indivíduos. Diante dos resultados, os objetivos iniciais foram atendidos parcialmente. Devido à necessidade de novos estudos, indica-se um novo objetivo a ser alcançado: “observar a relação entre as possíveis alterações na amígdala e comportamentos de risco e a relação em estado de mania no TB”.

É importante salientar que dentre as limitações estão o curto período para realização do estudo e a escassa base de dados, já que seria inviável expandir a quantidade de bases para a presente pesquisa. Ressaltam-se as dificuldades de tradução do material na íntegra e a complexidade da temática, que possui intenso aprofundamento biológico, bem como a exclusão do olhar psicológico sobre os transtornos.

Por fim, entende-se que a pesquisa possibilitou maior compreensão acerca do Transtorno Afetivo Bipolar, principalmente sob a ótica biomédica, mostrando, assim, a importância da intervenção da Psicologia para unir o campo subjetivo ao biomédico. Dessa maneira, o presente estudo contribui para o campo científico agregando literatura sobre o assunto e permitindo o direcionamento de novos temas de pesquisa. Além disso, permite que novas ações sejam elaboradas a partir desse referencial, compreendendo o ser humano, e o TB, de forma integral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-V**. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ANGELESCU, I. *et al.* The magnitude and variability of brain structural alterations in bipolar disorder: A double meta-analysis of 5534 patients and 6651 healthy controls. **Journal of Affective Disorders**, p. 171–176, 2021.

BJERTRUP, A. *et al.* Reduced prefrontal cortex response to own vs. unknown emotional infant faces in mothers with bipolar disorder. **European Neuropsychopharmacology**, p. 7–20, 2022.

CATTARINUSSI, G. *et al.* Resting-state functional connectivity and spontaneous brain activity in early-onset bipolar disorder: A review of functional Magnetic Resonance Imaging studies. **Journal of Affective Disorders**, p. 463–471, 2022.

CUI, D. *et al.* Correlation Between Decreased Amygdala Subnuclei Volumes and Impaired Cognitive Functions in Pediatric Bipolar Disorder. **Front Psychiatry**, p. 612–612, 2020.

DALGALARRONDO, P. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

DIMICK, M. K. *et al.* Resting-state functional connectivity indicators of risk and resilience for self-harm in adolescent bipolar disorder. **Psychological medicine**, p. 1–10, 2022.

FUENTES, D. *et al.* (EDS.). **Neuropsicologia: teoria e prática**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. DE S. A.; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 335–342, jun. 2015.

GAO, W. *et al.* Brain structural alterations in pediatric bipolar disorder patients with and without psychotic symptoms. **Journal of Affective Disorders**, p. 87–93, 2021.

KJÆRSTAD, H. L. *et al.* Neural underpinnings of emotion regulation subgroups in remitted patients with recently diagnosed bipolar disorder. **European Neuropsychopharmacology**, p. 7–18, 2022.

LI, G. *et al.* The Role of Amygdala in Patients With Euthymic Bipolar Disorder During Resting State. **Front Psychiatry**, p. 445–445, 2018.

- LI, W. *et al.* Pretreatment Alterations and Acute Medication Treatment Effects on Brain Task-Related Functional Connectivity in Youth With Bipolar Disorder: A Neuroimaging Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, p. 1023–1033, 2022.
- POLETTI, S. *et al.* A Glutamate Transporter EAAT1 Gene Variant Influences Amygdala Functional Connectivity in Bipolar Disorder. **Journal of Molecular Neuroscience**, p. 536–545, 2018.
- ROSS, A. J. *et al.* A preliminary study on functional activation and connectivity during frustration in youths with bipolar disorder. **Bipolar Disord**, p. 263–273, 2021.
- SANTOS, C. M. DA C.; PIMENTA, C. A. DE M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, p. 508–511, jun. 2007.
- SIMONETTI, A. *et al.* Amygdala structure and function in paediatric bipolar disorder and high-risk youth: A systematic review of magnetic resonance imaging findings. **The World Journal of Biological Psychiatry**, p. 1–24, 2021.
- SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **inStein (São Paulo)**, v. 8, p. 102–106, mar. 2010.
- TANG, Y. *et al.* Age-specific effects of structural and functional connectivity in prefrontal-amygdala circuitry in women with bipolar disorder. **BMC Psychiatry**, p. 177–177, 2018.
- TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- WEI, S. *et al.* Amygdala-prefrontal cortex resting-state functional connectivity varies with first depressive or manic episode in bipolar disorder. **Neuroscience letters**, p. 51–55, 2017.
- XU, E. *et al.* The uncinate fasciculus in individuals with and at risk for bipolar disorder: A meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, p. 208–216, 2022.
- ZHANG, L. *et al.* Altered frontal-amygdala effective connectivity during effortful emotion regulation in bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, p. 349–358, 2018.
- ZOVETTI, N. *et al.* Childhood adversities and bipolar disorder: a neuroimaging focus. **Epidemiology and psychiatric sciences**, p. e12–e12, 2022.