

As enigmáticas facetas genéticas, inflamatórias e ambientais e do transtorno bipolar: uma revisão integrativa

The enigmatic genetic, inflammatory, and environmental facets of bipolar disorder: an integrative review

Las enigmáticas facetas genéticas, inflamatorias y ambientales del trastorno bipolar: una revisión integradora

Recebido: 09/10/2022 | Revisado: 19/10/2022 | Aceitado: 22/10/2022 | Publicado: 27/10/2022

Eduarda Rocha Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0910-4781>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: eduardarocha@unipam.edu.br

Heitor Cruvinel Oliveira Vida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-6336>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: heitorvida@unipam.edu.br

João Victor Marques Thiago

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9177-165X>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: joaovmt@unipam.edu.br

Fabiano Henrique Moronte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1695-3645>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: fabianohenrique@unipam.edu.br

Resumo

Com o objetivo de demonstrar os fatores que influem direta e indiretamente na etiologia do Transtorno Bipolar (TB), usando da estratégia PICO, foram utilizados 22 artigos com diferentes abordagens sobre a gênese do TB, dos quais abordavam o ponto de vista genético, biológico e ambiental que poderiam influir sobre o indivíduo. Essas influências se entrelaçam umas às outras, tendo em vista que essa patologia possui uma herdabilidade importante, decorrente da confluência de vários fatores, inclusive da demora em se ter o diagnóstico e, portanto, o tratamento devido. Entretanto, o fato de muitos dos estudos realizados, do ponto de vista genético, utilizarem de modelos animais, coloca em dúvida a validade de alguns argumentos, denotando ainda a necessidade de estudos mais amplos na área. Contudo os dados observacionais coletados em bases humanas permanecem contundentes, sendo possível o estabelecimento de fatores de risco, dos quais ativam mecanismos epigenéticos que têm relação importante com o desenvolvimento do TB.

Palavras-chave: Transtorno bipolar; Genética; Inflamação; Fatores de risco.

Abstract

With the objective of demonstrating the factors that act directly and indirectly on the etiology of Bipolar Disorder (BD), using the PICO strategy, were used 24 articles with different views about the origin of BD. Those reveal genetic, biological, and ambiental events that would be able to have influence over the individual independently, but mainly, in conclusion, by interconnecting with one another, having in mind that this disorder has an important heritability, until 80%, which isn't a single factor in itself but the confluence of multiple factors. Late diagnosis is a proven risk factor with numerous consequences, mainly taking longer to receive the right treatment. Nevertheless, many of the studies about genetics still use animal models, and it may cast doubt on the validity of some arguments, making evident the importance of continuous and new broader scientific projects about BD. Regardless, observations collected in human datasets remain reliable, being possible to reveal risk factors, which may activate epigenetic mechanisms related to Bipolar Disorder development.

Keywords: Bipolar disorder; Genetics; Inflammation; Risk factors.

Resumen

Para demostrar los factores que influyen directa e indirectamente en la etiología del Trastorno Bipolar (TB), utilizando la estrategia PICO, se utilizaron 24 artículos con diferentes enfoques de la génesis del TB, que abordaban el punto de vista genético, biológico y ambiental. Factores que pudieran influir en el individuo de manera singular, pero concluyendo que, principalmente, se entrelazan entre sí, considerando que esta patología tiene una heredabilidad

importante, del 80%, pero no por un solo factor sino por la confluencia de varios, incluso de la prolongación de tener el diagnóstico y, por tanto, el debido tratamiento. Sin embargo, muchos de los estudios realizados, desde el punto de vista genético, aún emplean modelos animales, pone en duda la validez de algunos argumentos, denotando la necesidad de estudios más amplios en el área, sin embargo los datos observacionales recogidos en bases de datos humanas siguen siendo contundentes. lo que permite establecer factores de riesgo, que activan mecanismos epigenéticos que se relacionan de manera importante con el desarrollo de TB.

Palabras clave: Trastorno bipolar; Genética; Inflamación; Factores de riesgo.

1. Introdução

O transtorno bipolar (TB) se caracteriza por intensas e recorrentes variações de humor, entre episódios depressivos, maníacos ou mistos. É uma patologia crônica, porém passível de controle. Os sintomas aparecem em qualquer idade, porém costumam surgir por volta dos 20 anos de idade, sendo que o início precoce, frequentemente, cursa com pior prognóstico (Carvalho *et al.*, 2020). Normalmente, o TB vem acompanhado de outras condições como transtornos de ansiedade, abuso de substâncias, transtornos disruptivos, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, dentre outros (Nardi *et al.*, 2022).

Sabe-se, a partir de estudos com famílias, que a predisposição genética é um fator essencial para o desenvolvimento dessa patologia, mas fatores ambientais funcionam como gatilhos. Assim como no sistema imune, em que uma inflamação ou infecção é quase sempre o fator responsável por iniciar doenças autoimunes, nos transtornos mentais, experiências traumáticas ou qualquer situação que promova uma percepção alterada da realidade podem desencadear os primeiros sintomas (Rowland & Marwaha, 2018).

A consciência de possíveis fatores desencadeadores possui importância extrema, pois, permite entender como genes podem ser emocionalmente ativados, e, conseqüentemente, prevenir a doença naqueles que possuem casos de transtorno bipolar na família (Carneiro & Soratto, 2016). A partir de reflexões, provenientes da leitura dos escritos de Fiódor Dostoiévski, o filósofo Luiz Felipe Pondé afirma que “O que tira você do sintoma, não é negar, é ir ao seu coração” (Quem Somos Nós?, 2016), ou seja, a partir da consciência de onde se iniciou o transtorno, tratá-lo de forma eficaz se torna algo mais exequível.

Além disso, o TB é de difícil diagnóstico, pois possui diversas formas de apresentação, podendo assumir estados que diferem dos clássicos: mania, hipomania e depressão. O estudo de Fritz *et al.* (2017) demonstrou um atraso de 8.74 anos, em média, no diagnóstico de TB. Esse atraso faz com que muitas pessoas deixem de ser tratadas adequadamente. Muitos são diagnosticados com depressão e recebem antidepressivos sem drogas reguladoras do humor, contribuindo para mais oscilações (Sanches *et al.*, 2020).

O objetivo desta revisão é, portanto, identificar relatos na literatura existente que possam esclarecer a contribuição de fatores genéticos, ambientais e familiares, no surgimento e na fisiopatologia do Transtorno Bipolar. A proposta é permitir que os profissionais da saúde se familiarizem com o assunto, para que os portadores sejam diagnosticados precocemente e para que os possíveis gatilhos sejam bem identificados, tratados e, se possível, evitados.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura sobre o Transtorno Bipolar e seus aspectos genéticos e ambientais. Para a elaboração da revisão integrativa, utilizou-se a estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Esse método, criado pelo médico americano-canadense David Lawrence Sackett em seu livro “Clinical Epidemiology: How to do Clinical Practice Research”, é considerado a base da Medicina Baseada em Evidências (MBE), um método de referência para determinação de condutas, diagnósticos, tratamentos e pesquisas científicas. Dessa forma, a estratégia PICO é um método da MBE que estabelece um padrão de busca bibliográfica usado para construir de forma adequada evidências científicas voltadas para a resolução de dúvidas clínicas.

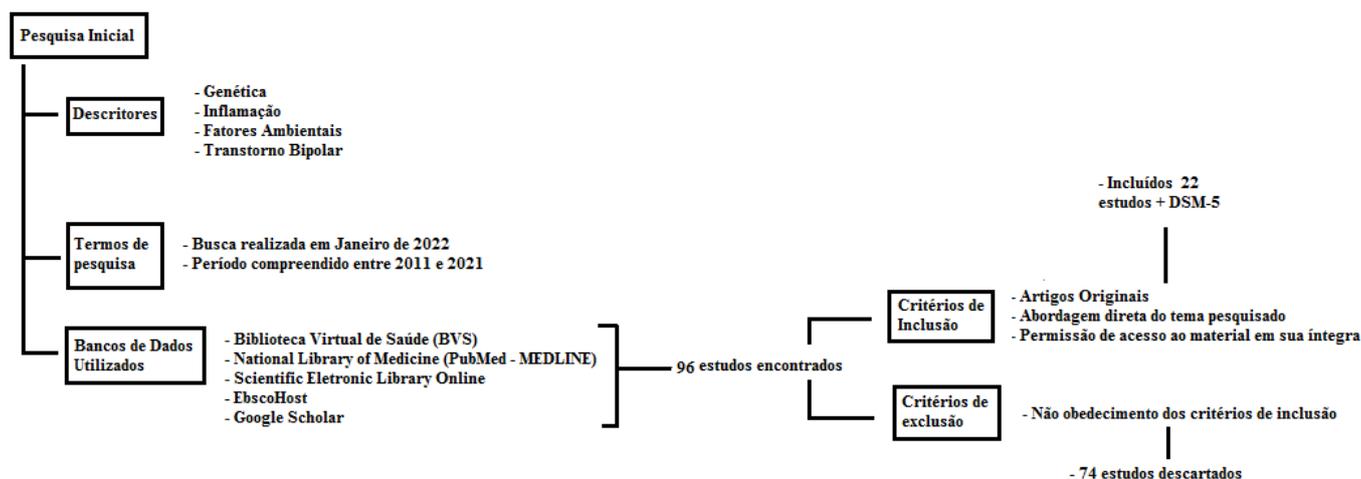
Assim, a questão de pesquisa delimitada foi “Como a genética, a inflamação e os fatores ambientais contribuem para a etiologia e fisiopatologia do Transtorno Bipolar?” sendo P = portadores do Transtorno Bipolar e O = minimizar, prevenir e orientar quanto ao desenvolvimento do Transtorno Bipolar. Não há intervenção, nem comparação. A partir do estabelecimento das palavras – chave da pesquisa foi realizado o cruzamento dos descritores “genética”, “inflamação”, “fatores ambientais” e “transtorno bipolar”, nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Eletronic Library Online, EbscoHost e google scholar. O operador booleano utilizado foi “and” ou “e”.

A busca foi realizada em janeiro de 2022. Foram considerados estudos publicados no período compreendido entre 2011 a 2021. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas, leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores.

Para o estudo do discurso foi utilizada a técnica de análise do conteúdo de Laurence Bardin explicada em seu livro “Análise do Conteúdo”, que segue a sequência de pré-análise, exploração do material e tratamento dos resultados. Na fase de pré-análise, foram lidos os títulos e resumos publicados dos 96 artigos encontrados. Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo.

Na fase de exploração do material, os artigos foram lidos na íntegra criteriosamente, considerando contexto, tema, homogeneidade e pertinência. Dessa forma, 74 artigos foram excluídos em decorrência de não serem estudos originais, não permitirem o acesso ao conteúdo integral ou não abordarem variáveis correspondentes com os objetivos deste estudo. Também foram excluídos aqueles que estavam duplicados em bases de dados diferentes, os resumos, resumos expandidos, as resenhas e os editoriais. Assim, os 22 artigos restantes foram agrupados de acordo com os termos da pergunta norteadora: genética, inflamação e fatores ambientais. Em seguida, na fase de tratamento dos resultados foi feita uma análise reflexiva e crítica do conteúdo. Para a construção da discussão também foi utilizado o Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais 5.^a edição (DSM-5).

Figura 1. Fluxograma de hierarquização da metodologia.



Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

A Figura 1 resume os aspectos metodológicos e as fases do estudo, evidenciando o impacto de cada etapa na filtragem dos textos científicos utilizados.

3. Resultados

Iniciando os aspectos genéticos, o TB possui associação com a região 11q12.2 e com alguns polimorfismos de nucleotídeo único, como ODZ 4 (TENM4 encoding teneurin transmembrane protein 4), MAD1L1 (encoding mitotic arrest deficient-like 1), e TRANK1 (encoding tetratricopeptide repeat and ankyrin repeat containing 1) genes, o que reforça as evidências de que o TB é uma herança multifatorial poligênica (Bruce *et al.*, 2019). Existe também, uma vulnerabilidade genética das mitocôndrias que causam desregulação dos canais de cálcio, o que resulta em hiperexcitabilidade dos neurônios serotoninérgicos, que se tornam mais suscetíveis ao estresse oxidativo. A eficácia dos anticonvulsivantes, dos estudos com animais com genes candidatos e estudos que usaram neurônios pluripotentes derivados de células troncos sugerem uma relação entre o TB e a hiperexcitabilidade neuronal (Kato, *et al.*, 2019).

O gene TRPM2 é responsável por codificar uma proteína catiônica formadora de canal permeável ao cálcio. É altamente associada ao TB devido à ocorrência de mutações. Ratos deficientes em TRPM2 mostraram comportamento associado ao TB, com aumento de ansiedade e diminuição das respostas sociais, além de interrupção das atividades na eletroencefalografia (EEG). A anfetamina restaurou e aumentou essas atividades nos ratos mutantes, assim como nos ratos selvagens, que também entraram em estado maníaco. Nos ratos selvagens, a utilização de Lítio fez com que retornassem a normalidade, enquanto nos ratos mutantes não houve ação antimaniaca. Notou-se um aumento na fosforilação de glicogênio sintase quinase 3 (GSK -3), que normalmente é foco de ação do Lítio. Assim, conclui-se que disfunções genéticas no TRPM2 podem levar ao desenvolvimento do TB. (Jang *et al.*, 2015).

Defeitos genéticos no gene SHANK 2 estão ligados a alguns transtornos neuropsiquiátricos, como esquizofrenia e transtorno bipolar. Um estudo gerou uma linha de camundongos mutantes em SHANK 2 (deleção do éxon 24) e que apresentaram um aumento significativo na atividade locomotora, comportamento anormal de busca e recompensa, perturbações em ritmos circadianos, e déficit nos comportamentos sociais e cognitivos. A hiperatividade dos camundongos foi aumentada com anfetamina, mas foi normalizada com os estabilizadores de humor lítio e valproato. Essas características comportamentais apoiam os achados genéticos em relação ao SHANK 2 e seu papel no transtorno bipolar (Pappas *et al.*, 2017)

Muitas evidências sugerem que a inflamação está envolvida em vários transtornos psiquiátricos, sendo um deles, o TB. Uma metanálise avaliou a presença de marcadores inflamatórios em alguns transtornos psiquiátricos, entre eles, o TB. Foi constatado que alguns fatores inflamatórios estavam alterados unicamente em transtornos específicos, ao contrário de outros, que se mostraram alterados em, pelo menos, dois dos transtornos analisados. Em relação ao TB, foi verificado um aumento de IL-4, que, em paralelo, se encontra bastante diminuído em pacientes suicidas. Foi também encontrado que a proteína C reativa é o único marcador inflamatório que se encontrou alterado nos três estados do TB (maníaco, depressivo e eutímico). Entretanto, apesar da intrigante possibilidade de diferenciar transtornos psiquiátricos usando os biomarcadores inflamatórios, esse artigo concluiu que mais pesquisas são necessárias antes de poder usar os marcadores inflamatórios na prática clínica (Yuan *et al.*, 2019).

Um outro estudo, também quanto aos marcadores inflamatórios, afirma que apesar da sobrecarga alostática e da neuroinflamação estarem fortemente presentes no TB, ainda não foi estabelecido um link preciso entre biomarcadores de toxicidade sistêmica, mas que alguns podem estar associados ao grau de atividade da doença durante períodos ativos ou de remissão e são muito promissores para a detecção da doença e avaliação do tratamento. Um exemplo é a neurotrofina BDNF, que através de receptores como NTP75 e TrK também regulam a plasticidade neural, sendo que o NTP75 atua por vias associadas ao estresse (JNK, p53, NF-KB). A estimulação excessiva por cortisol pode regular negativamente a transcrição de genes de neurotrofinas e diminuir a produção de BDNF. Há evidências de diminuição de BDNF no TB em pacientes durante estados de mania ou depressivos, em comparação ao estado eutímico. Foi também demonstrado que o lítio tem capacidade de elevar os níveis de BDNF no cérebro (Cyrino *et al.*, 2021).

Esse mesmo estudo relacionou o estresse crônico com a fisiopatologia do TB ao constatar que episódios repetitivos de depressão e mania ao longo de décadas prejudicam funções como a plasticidade neural, a memória, as respostas emocionais, o controle do humor e tomadas de decisão. Isso ocorre devido a uma desregulação hormonal que dessensibiliza os receptores de glicocorticoides pela estimulação contínua ou repetitiva, e, sendo o cortisol um hormônio importante para a consolidação memória de longo prazo a partir do crescimento dendrítico e a plasticidade neural, ocorre esse prejuízo. Nesse contexto, relaciona-se também a disfunção mitocondrial, pois as mitocôndrias possuem receptores periféricos para citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-10 e fator de necrose tumoral α (TNF- α) e, quando estimulados, por meio de um feedback, aumentam a produção de mais citocinas pelo SNC (Cyrino *et al.*, 2021).

Assim, há produção de radicais livres e a formação de um ambiente de estresse oxidativo que prejudica a função mitocondrial. As mitocôndrias são essenciais para a regulação da neuroplasticidade, especialmente em relação a remodelação sináptica. A plasticidade neuronal aberrante está implicada no TB e pode ser o resultado da disfunção mitocondrial, tal como distribuição alterada, transporte deficitário e metabolismo reduzido. Existem evidências de que o TB surge através de alterações nas sinapses e funções críticas do circuito, em vez de um desequilíbrio de neurotransmissores específicos mediando funções afetivas e cognitivas (Cyrino *et al.*, 2021).

Um artigo estabeleceu correlação entre doenças mitocondriais e sintomas associados ao TB, e encontrou associação entre a Oftalmoplegia Crônica Progressiva, uma doença causada por acúmulo de um DNA mitocondrial parcialmente deletado e o estado depressivo. Para isso, foi realizada uma autópsia e encontraram que o principal local de acúmulo do DNA mitocondrial disfuncional foi o cérebro do paciente, sugerindo que o fenótipo causado por essa alteração inclui depressão severa. Em seguida, quantificaram a quantidade desse mesmo DNA em cérebros de pacientes post mortem com TB e encontraram uma concentração significativamente elevada. Além disso, houve diferenças na morfologia mitocondrial, distribuição e níveis de metabólitos entre pacientes com TB e controles (Kato, 2017).

Uma revisão acerca da microbiota intestinal trouxe como resultados a comparação da microbiota de indivíduos diagnosticados com TB com a de indivíduos controles e encontrou que uma redução de *Faecalibacterium*, um microrganismo Gram-positivo com propriedades anti-inflamatórias. A redução em *Faecalibacterium* parece estar relacionada à gravidade da doença, a presença de sintomas psicóticos e presumivelmente a alterações na qualidade do sono desses indivíduos. Esse estudo trouxe também uma associação entre *Flavonifractor*, um gênero bacteriano responsável pela quebra da quercetina, um flavonoide com ação antioxidante e propriedades anti-inflamatória, e TB, principalmente em mulheres fumantes. Portanto, a presença de *Flavonifractor* pode influenciar o estresse oxidativo e a inflamação através da quebra de quercetina. Isso pode reforçar os resultados de estudos anteriores que mostram um aumento no estresse oxidativo e a presença de estado inflamatório de baixo grau em pacientes com TB (Lucidi *et al.*, 2021).

Quanto à influência de hábitos de vida, um estudo tentou relacionar o tabagismo ao risco de desenvolvimento do TB, ressaltou que pode ser um fator de risco causal para o desenvolvimento do transtorno em indivíduos suscetíveis, já que a nicotina está implicada na desregulação do sistema nervoso central e vários estudos de caso têm relacionado o uso de um agonista parcial do receptor de nicotina (vareniclina) para induzir um episódio de mania. Além disso, o tabaco induz inflamação e estresse oxidativo, além de reduzir a capacidade de ligação da acetilcolina endógena nos receptores nicotínicos, sendo que a dificuldade de retirada da droga é uma evidência dessa alteração. Entretanto, as evidências são fracas para esse tema e mais estudos são necessários, mas levando em conta que o tabagismo é um hábito modificável, investimentos para prevenção e tratamento do tabagismo em pacientes com TB no mínimo contribuem para redução de danos e comorbidades (Vermeulen *et al.*, 2021).

Quanto à correlação entre aspectos ambientais e o TB, já foi identificado na literatura que existe um link entre negligência e abuso emocional e a ocorrência futura do transtorno. Um estudo epidemiológico sobre fatores de risco para o desenvolvimento de TB encontrou que o abuso emocional era quatro vezes mais provável de ter ocorrido em pacientes com TB

do que em controles. Além disso, foi encontrado que uma história de abuso infantil aumentava o risco para uma conversão para o bipolar após um episódio depressivo, o que sugere um vínculo entre esses acontecimentos e possíveis evoluções para doenças mentais, como o TB (Rowland & Marwaha, 2018).

Um estudo avaliou e identificou sintomas prodrômicos e fatores de risco para o TB na tentativa de encontrar fatores que possam guiar uma intervenção primária e encontrou que o abuso sexual se relaciona a um pior curso do TB ao longo da vida. Outros fatores de risco associados foram labilidades do humor, problemas para dormir, ansiedade, depressão e abuso de substâncias. O abuso de substâncias tem sido relacionado a um risco aumentado de TB nos pacientes que procuram acompanhamento ambulatorial para ansiedade e depressão. Foi encontrada maior prevalência de abuso de substâncias em pacientes com múltiplos episódios de mania em comparação a pacientes com apenas um episódio de mania. Isso pode indicar que a prevenção primária de abuso de substâncias em pacientes com TB deve ser considerada (Vieta *et al.*, 2018).

Além disso, neste mesmo estudo, foi relatado que o principal fator de risco foi o histórico familiar de TB, especialmente de apresentação precoce, ou seja, até os 21 anos. Esse se caracteriza como um risco sólido e é um limiar primário e universal para estratégias de prevenção. Estudos longitudinais conduzidos em descendentes de bipolares descobriram que a idade de início e o subtipo do transtorno influenciam na herdabilidade e curso do TB. Por exemplo, filhos de pais com TB de início precoce tiveram risco aumentado para qualquer subtipo de TB e filhos de pais não responsivos ao lítio possuíam um TB de curso mais crônico e maior prevalência de transtornos psicóticos em seus filhos (Vieta *et al.*, 2018).

Um estudo mostrou que existem correlações desastrosas entre abuso infantil e desenvolvimento do TB. O abuso físico parece ser o mais potente fator para desencadear desfechos desfavoráveis. Nessa revisão sistemática, foi demonstrado que tanto para abuso físico, quanto para abuso sexual, há uma forte correlação com desfechos desfavoráveis do transtorno, sendo que é associado a uma apresentação precoce, um diagnóstico tardio, um padrão de ciclagem rápido, maior chance de sintomas psicóticos e tentativas de suicídio. Houve também correlação positiva para maior risco de transtorno de estresse pós-traumático e abuso de substâncias. Foi também relatado que alguns estudos caracterizam o tipo de abuso infantil como “abuso infantil severo”, independente do tipo de ação, e, quanto a isso, foi também associado à maior quantidade de episódios depressivos durante a vida (Daruy-Filho *et al.*, 2011).

Esse aspecto é extremamente relevante porque o curso clínico mais grave associado a maus-tratos na infância provavelmente aumentará a necessidade de tratamento medicamentoso. Os efeitos colaterais dos estabilizadores de humor e antipsicóticos, que incluem ganho de peso e resistência insulínica, estão ligados a várias condições médicas, como diabetes mellitus (Hosang *et al.*, 2017). Além disso, os maus-tratos na infância têm sido consistentemente associados a piores resultados do tratamento (após psicoterapia, farmacoterapia e tratamento combinado) na depressão, conforme avaliado pela falta de remissão ou resposta ou maior tempo necessário para remissão (Lippard & Nemeroff, 2020).

Um estudo realizado com indivíduos bipolares e parentes de primeiro grau, que a partir de exames de mapeamento de padrões, se mostraram vulneráveis ao desenvolvimento do transtorno, demonstrou que a capacidade de resiliência pode ter ação protetora contra o desenvolvimento do TB, devido à formação de conexões saudáveis com o processo de saúde e doença. Nesse estudo de neuroimagem, que utilizou a modelagem causal dinâmica (DCM) e comparação de modelos Bayesianos para testar hipóteses sobre dinâmica neural de processamento de afeto facial e memória de trabalho, foi constatada uma disfunção frontolímbica durante o processamento do afeto, o que pode representar um marcador de risco genético para TB, além de uma hiperconectividade difusa dentro da rede de memória de trabalho. Entretanto, os parentes com características de resiliência evidenciaram interconectividade adaptativa adicional, o que sugere plasticidade adaptativa que permite mudanças compensatórias e encoraja mais investigação desse fenótipo em estudos genéticos e intervenção precoce (Dima *et al.*, 2016).

Observe, na Tabela 1, o resumo dos resultados encontrados nesta pesquisa.

Tabela 1 - Compilação dos Resultados.

Título do Artigo	Autor e Ano	Objetivo Principal	Principais Resultados
Clinical and genetic validity of quantitative bipolarity	Bruce <i>et al.</i> , 2019	Fornecer uma compreensão abrangente da base genética do transtorno bipolar (TB)	TB possui associação com a região 11q12.2 e com os genes TENM4, MAD1L1, TRANK1 - evidências de que o TB é uma herança multifatorial poligênica
Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies	Kato, T., 2019	Resumir as descobertas sobre a base biológica e as estratégias e as estratégias de tratamento do TB, sintetizando uma compreensão atualizada do TB	Conclusões acerca de sinalização a partir do cálcio, efeitos serotoninérgicos, dopaminérgicos, glutamatérgicos, além da influência de inositol, ácidos poli-insaturados, por fim efeitos biológicos sobre mitocôndrias, estresse oxidativo, ritmo circadiano e excitação neuronal, relacionando com o conhecimento moderno acerca do curso clínico do TB e as possíveis estratégias de tratamento.
TRPM2, a Susceptibility Gene for Bipolar Disorder, Regulates Glycogen Synthase Kinase-3 Activity in the Brain	Jang <i>et al.</i> , 2015	Exibir achados que fornecem informações sobre os mecanismos fisiopatológicos do TB	Disfunções genéticas no TRPM2 podem levar ao desenvolvimento do TB. Ratos deficientes em TRPM2 mostraram comportamento associado ao TB, com aumento de ansiedade e diminuição das respostas sociais
Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses	Yuan <i>et al.</i> , 2019	Avaliar sistematicamente os resultados de meta análises sobre fatores relacionados a inflamação quanto a oito transtornos psiquiátricos incluindo esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno do espectro autista (TEA), transtorno de depressivo maior, transtorno de estresse pós traumático (TSPT), distúrbios do sono, transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e suicídio.	30 dos 44 fatores relacionados à inflamação mostraram alterações em pelo menos um transtorno com base em meta-análises bem elaboradas, além de que alguns fatores relacionados à inflamação mostraram mudanças únicas em distúrbios específicos (por exemplo, IL-4 aumentou em TB, diminuiu em suicídio, mas não teve alteração nos outros transtornos). A proteína C reativa estava alterada nos três estados do TB.
Deficiency of Shank2 causes mania-like behavior that responds to mood stabilizers	Pappas <i>et al.</i> , 2017	Apresentar uma análise mais abrangente das mutações em Shank 2 em camundongos, para contribuir com novos insights sobre o papel complexo que esse gene desempenha nos transtornos psiquiátricos	Camundongos mutantes em SHANK 2 (deleção do exon 24) apresentaram alterações comportamentais semelhantes às do TB. O comportamento se intensificou com administração de anfetamina e foi restaurado com aplicação de lítio e valproato.
Concepts of Neuroinflammation and Their Relationship With Impaired Mitochondrial Functions in Bipolar Disorder	Cyrino <i>et al.</i> , 2021	Proporcionar uma melhor compreensão da fisiopatologia do TB, especialmente com contribuições a respeito de biomarcadores como neurotrofinas, citocinas, estresse oxidativo e deficiências metabólicas.	O estresse crônico que ocorre durante a ciclagem entre estados no TB promove deficiência da neurotrofina BDNF devido à estimulação excessiva por cortisol, que inibe sua transcrição. Há, também, um acúmulo de radicais livres e citocinas inflamatórias que causam disfunção mitocondrial e consequente prejuízo na neuroplasticidade e remodelação sináptica.

Epidemiology and risk factors for bipolar disorder	Rowland & Marwaha, 2018	Revisar a epidemiologia do transtorno bipolar, com supostos fatores de risco demográficos, genéticos e ambientais	O histórico de abuso emocional era quatro vezes mais provável de ter ocorrido em pacientes com TB do que em controles. Além disso, uma história de abuso infantil aumentava o risco para uma conversão para o bipolar após um episódio depressivo
Early Intervention in Bipolar Disorder	Vieta <i>et al.</i> , 2018	Identificando fatores de risco e sintomas prodrômicos como preditores do início e curso do transtorno bipolar	Identifica o histórico familiar de TB com apresentação precoce como o principal fator de risco. Traz como outros fatores de risco o abuso de substâncias e como sinais prodrômicos resalta sintomas psicóticos, humor lábil, ansiedade e depressão.
Connectomic markers of disease expression, genetic risk and resilience in bipolar disorder	Dima <i>et al.</i> , 2016	Caracterizar marcadores biológicos confiáveis de risco e resiliência ao TB	A capacidade de resiliência pode ter ação protetora contra o desenvolvimento do TB, devido a formação de conexões saudáveis com o processo de saúde e doença, mesmo quando o indivíduo está geneticamente em risco
The Devastating Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect: Increased Disease Vulnerability and Poor Treatment Response in Mood Disorders	Lippard & Nemeroff, 2020	Coletar evidências da relação entre os maus-tratos infantis e sua relação com o desenvolvimento de psicopatologias, utilizando de vários fatores para a compilação dos dados e síntese	Ciente das limitações em sua pesquisa, percebe-se que uma porcentagem importante de crianças, que viveram por condições de maus-tratos, tem o diagnóstico de algum transtorno de humor. Salienta-se que são necessários futuros estudos focados em formas específicas de maus-tratos para estabelecer uma conexão e compreender quais os tipos mais danosos e relacionados a quais futuros transtornos de humor.
Childhood maltreatment and the medical morbidity in bipolar disorder: a case-control study	Hosang <i>et al.</i> , 2017	Associar quais formas de negligência infantil, mais comumente, incutem em quais transtornos de humor e compreender como varia para cada forma desta negligência.	Indivíduos vítimas de maus-tratos, no período da infância, associando principalmente o abuso como evento de importância para o desenvolvimento de transtornos de humor na vida adulta
Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder	Daury-Filho <i>et al.</i> , 2011	Associar maus-tratos infantis ao desenvolvimento e progressão de um transtorno de humor, buscando determinar um fator determinante na aceleração do processo de instalação da psicopatologia.	Salienta-se a quantidade insuficiente de estudos acerca do tema. Entretanto, os dados encontrados ainda salientam os maus-tratos no período da infância, como fatores de risco para a piora do quadro de transtorno de humor
Smoking and the risk for bipolar disorder: evidence from a bidirectional Mendelian randomisation study	Vermeulen <i>et al.</i> , 2011	Conhecer a relação estabelecida entre o tabagismo e o transtorno bipolar	Tem-se estabelecido que, iniciar o hábito tabágico ou a continuação deste é um fator importante para o desenvolvimento do transtorno bipolar. Além disso, inclui-se que esta psicopatologia exerce um efeito positivo sobre o indivíduo para que se transforme em um tabagista ativo.
Gut Microbiota and Bipolar Disorder: An Overview on a Novel Biomarker for Diagnosis and Treatment	Lucidi <i>et al.</i> , 2021	Compreender a relação entre a microbiota intestinal com o desenvolvimento e manifestações clínicas do transtorno bipolar e como estas estão entrelaçadas. Por fim, como a modificação desse conjunto de seres pode melhorar o curso da patologia.	Estabelece-se uma conexão entre a microbiota intestinal e o Transtorno bipolar, visto que a modificação desta é capaz de interferir no curso da patologia de forma positiva, além de influenciar outros aspectos biológicos como sono e ansiedade, referenciando a importância de outros estudos para esclarecer especificidades desta influência.

Neurobiological basis of bipolar disorder: Mitochondrial dysfunction hypothesis and beyond	Kato T., 2017	Propor uma hipótese de disfunção mitocondrial para entender a neurobiologia do transtorno bipolar.	Deleções de DNA mitocondrial desempenham um papel fisiopatológico em, pelo menos, em alguns pacientes com transtorno bipolar possivelmente por afetar a regulação do cálcio intracelular. Estabelece uma relação entre doenças mitocondriais e fenótipos associados ao TB, como depressão severa.
--	---------------	--	---

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

A Tabela 1, representa a coleção dos estudos científicos utilizados como base para este texto, dispondo do objetivo e conclusão de cada um destes, com a finalidade de promover transparência com o leitor.

4. Discussão

4.1 Descrição dos Transtornos de Humor

Primeiro, para uma discussão aprofundada, é necessário caracterizar o Transtorno Bipolar, uma causa importante relacionada com taxas de mortes prematuras, advindas de suicídio e outras comorbidades médicas (Rowland & Marwaha, 2018). Para isso, tem-se como base o Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (DSM), publicado pela Associação Americana de Psiquiatria (APA), e que se encontra atualmente na quinta edição (DSM – 5). Existem subdivisões do TB: Transtorno Bipolar Tipo I, Transtorno Bipolar Tipo II, Transtorno Ciclotímico, Transtorno Bipolar e Transtorno Relacionado Induzido por Substância/Medicamento, Transtorno Bipolar e Transtorno Relacionado Devido a Outra Condição Médica, Transtorno Bipolar e Transtorno Relacionado Não Especificado. Nesta revisão, serão especificados apenas os subtipos mais importantes para a compreensão da patologia. É interessante ressaltar que todas as variações da doença giram em torno dos episódios ilustrados pela Figura 2 abaixo.

Figura 2 - Estados de humor que caracterizam os Transtornos Bipolares.



Fonte: Elaborada pelos autores (2022).

Observe, na Figura 2, acima, que os estados de humor são organizados em dois polos, a mania e a depressão maior, separados por três estados intermediários: hipomania, estabilidade e depressão.

O **Transtorno Bipolar Tipo I** é delineado por, pelo menos, um episódio maníaco, período no qual o paciente apresenta grande aumento de energia, diminuição da necessidade do sono (se sente descansado com apenas três horas de sono), irritabilidade, autoestima elevada, aumento da atividade dirigida a objetivos, predisposição a investimentos financeiros insensatos e distraibilidade. O episódio não pode ter sido causado por efeitos fisiológicos de qualquer substância e precisa ter duração de no mínimo uma semana e estar presente na maior parte do dia, quase todos os dias. Normalmente há presença de

sintomas psicóticos, prevalecendo a percepção alterada da realidade, sendo a presença de psicose o fator mais claro para a distinção de episódios maníacos e episódios hipomaníacos.

Para o **Transtorno Bipolar Tipo II**, é necessária a ocorrência de, pelo menos, um episódio hipomaníaco e um episódio depressivo maior. O episódio hipomaníaco possui características muito semelhantes ao episódio maníaco, mas não há prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização, nem psicose. A duração deve ser de, pelo menos, quatro dias consecutivos e presente na maior parte do dia, quase todos os dias. Já o episódio depressivo maior é descrito por humor deprimido, diminuição de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades, perda ou ganho significativo de peso sem fazer dieta, insônia ou hipersonia quase diária, fadiga, retardo psicomotor, sentimentos de inutilidade e culpa inapropriada, pensamentos recorrentes em relação a morte, ideação suicida ou medo de morrer. É necessária a presença de cinco ou mais desses sintomas depressivos e, pelo menos, um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer, por duas semanas ou mais.

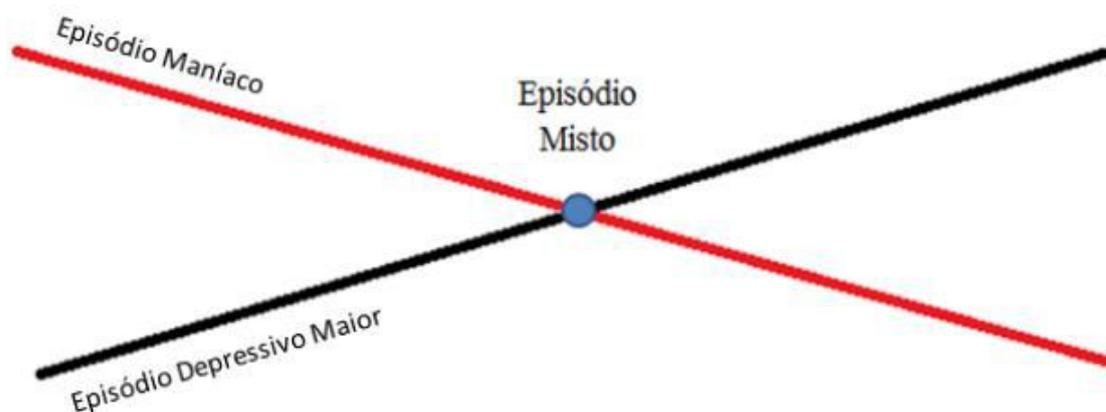
O **Transtorno Ciclotímico** inclui presença de vários períodos com sintomas hipomaníacos que não satisfazem os critérios para episódio hipomaníaco e vários períodos com sintomas depressivos que não satisfazem os critérios para episódio depressivo maior.

Para melhor compreensão, é importante mencionar a possível ocorrência de episódios mistos que podem se aplicar ao atual episódio maníaco, hipomaníaco ou depressivo nos transtornos bipolar tipo I ou tipo II.

Episódio maníaco ou hipomaníaco, com características mistas: São atendidos todos os critérios para um episódio maníaco ou hipomaníaco e há presença de, pelo menos, três sintomas depressivos.

Episódio depressivo, com características mistas: São atendidos todos os critérios para um episódio depressivo maior, e, pelo menos, três dos sintomas maníacos/hipomaníacos. Observe a Figura 3.

Figura 3 - Estados de humor que convergem durante episódios mistos.



Fonte: Elaborada pelos autores (2022).

A Figura 3, acima, conceitualiza os episódios mistos, que contêm tanto sintomas de episódios maníacos quanto de episódios depressivos. Ela ilustra a hipótese de que tais episódios se originam da intersecção temporal de episódios distintos, por exemplo um episódio misto que resultou da coincidência entre a resolução de um episódio maníaco e o início de um episódio depressivo maior.

Para este estudo, utiliza-se da concepção de 3 fatores genéricos como fundamentais para a caracterização do desenvolvimento do TB, se utilizando dos pontos de vista genético, biológico e ambiental, tendo em vista as enigmáticas facetas deste transtorno em sua etiologia.

4.2 Fatores Genéticos

Observa-se, a partir da reunião e análise de estudos genéticos, que o TB possui associação com diversos loci gênicos, sendo impossível relacionar sua ocorrência com apenas um componente. Um estudo destaca a região 11q12.2 e polimorfismos de nucleotídeos únicos, citando ODZ 4, MAD1L1 e TRANK1 como genes de importância na associação ao TB (Bruce *et al.*, 2019) enquanto também são associados polimorfismos em genes que codificam o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), catecol-o-metiltransferase (COMT) e transportadores de monoaminas (Rowland & Marwaha, 2018), além de descobertas que associam o TB ao ODZ 4, TRPM2, SHANK2, polimorfismos e estresse oxidativo como importantes na gênese do transtorno (ALVES, 2012). Além disso, são citadas alterações polimórficas do gene SHANK3, que codifica a principal proteína Scaffold pós-sináptica de neurônios excitatórios (Lee *et al.*, 2017). Sem dúvidas, caracteriza uma herdabilidade enigmática, multifatorial e poligênica.

Tendo em vista que existe uma chance de 40-80% de herdabilidade do TB, se estabelece uma condição genética importante (Bruce *et al.*, 2019), sendo que o risco de ser afetado é sete vezes maior quando há parentes de primeiro grau com a doença, em comparação com a população em geral (Rowland & Marwaha, 2018), corroborando com achados que reforçam o histórico familiar como o principal fator de risco deste transtorno (Vieta *et al.*, 2018). Indicando, ainda, que o traço genético pode transitar entre gerações de forma subclínica e ocasionar seu desenvolvimento em uma prole da qual os progenitores não o possuem (Bruce *et al.*, 2019).

Como também será discutido adiante, acerca de traumas na infância, é relevante destacar um estudo que demonstra a epigenética envolvida no trauma infantil do progenitor que pode ocasionar a gênese de algumas psicopatologias, que são fatores de risco para o TB ou o próprio transtorno (Jing *et al.*, 2019)

4.3 Fatores Biológicos

Percebe-se também que intercorrências nos processos inflamatórios possuem um papel de destaque na análise das possíveis causas, ao se relacionar com disfunções mitocondriais, que ocorrem pela deficiência de regular a concentração de citocinas inflamatórias, interferindo em sistemas de feedback e estimulando uma maior produção das mesmas, o que possibilita um ambiente de estresse oxidativo com aumento da produção de radicais livres, retroalimentando o prejuízo da função mitocondrial (Cyrino *et al.*, 2021).

Nessa perspectiva, tem-se que naqueles acometidos por disfunção mitocondrial, de 16 a 21% são portadores de TB, número que corresponde a um aumento de 20 vezes na taxa esperada na população em geral (Kato, *et al.*, 2017). Essa mitocondriopatia é correlacionada ao transtorno por vários fatores, dentre eles a redução crônica de respiração aeróbica, mudanças de morfologia da organela, adjunto à intensificação nas mutações de seu DNA próprio e downregulation de RNAm e fatores envolvidos na própria geração de ATP, fatores esses que se coincidem a pacientes portadores de esquizofrenia (Clay, *et al.*, 2012).

Por fim, a importância de ressaltar essa disfunção na etiologia do Transtorno Bipolar se dá ao compreender que o cérebro, apesar de representar uma porcentagem baixa da massa corporal total, consome 20% de toda a energia gerada, sendo mitocondrial a principal fonte de ATP para seu funcionamento, incluindo neuroplasticidade e neurotransmissão (Cuperfain *et al.*, 2018).

Outro aspecto biológico de importância é da microbiota intestinal, essa que, está atrelada a várias psicopatologias humanas (Dickerson *et al.*, 2016), sendo a presença de *Firmicutes Faecalibacterium* digna de destaque, do qual tem relação negativa com a depressão, portanto, um estudo investigou os benefícios da manipulação da microbiota, sendo que a suplementação com dois bacilos, o *L. helveticus* e *Bifidobacterium longum*, apresentaram benefícios quanto ao sofrimento psicológico em humanos, (Evans *et al.*, 2016) denotando que uma disbiose é fator importante para a etiologia do TB, apoiado pela evidência que entre gêmeos, quando comparados, sendo um saudável e outro com a síndrome desenvolvida, o segundo

apresentou menor diversidade dentre sua microbiota e especialmente ausência de bacilos da família *Christensenellaceae* (Lucidi *et al.* 2021).

4.4 Fatores Ambientais

Quanto aos aspectos ambientais, nota-se que situações vulneráveis são, em geral, fatores de risco para a manifestação do TB. Sendo destaque, principalmente, eventos estressantes em crianças, ou em jovens adultos podem intensificar a predisposição (Jaworska-Andryszewska & Rybakowski, 2016).

Nesse estudo, ressaltou-se o abuso infantil como um forte gatilho, não só para o desenvolvimento do TB, quanto também para a piora dos sintomas. Já o abuso físico, foi identificado como o mais potente para desfechos desfavoráveis dentre as situações de estresse, visto uma tendência de diagnóstico tardio, ocasionando maiores chances de sintomas psicóticos e tentativas de autoextermínio (Daruy-Filho *et al.*, 2011). Além disso, outro estudo também cita fatores de risco importantes, como labilidade de humor, problemas para dormir, ansiedade e depressão prévias e abuso de substâncias (Vieta *et al.*, 2018). Nessa perspectiva, o etilismo e tabagismo, na juventude, além de serem, como demonstrado anteriormente, uma condição para a gênese do transtorno, também são fatores que favorecem a menor aderência ao tratamento medicamentoso e pior desfecho clínico (Horwitz *et al.*, 2016).

Não apenas o estresse durante a fase juvenil, que coleciona eventos como abuso sexual, físico e emocional, perda de parentes e o também outros elementos que preencham critérios para Estresse Pós-Traumático (EPT / PTSD), mas também a experiência de abandono ou excessiva disciplina familiar, são fatores ambientais relevantes para o desenvolvimento do TB (Jaworska-Andryszewska & Rybakowski, 2016).

Por fim, um amplo estudo concluiu a influência do hábito tabagista sobre a evolução do TB, além de comprovar, matematicamente, que o inverso não é verdadeiro, ou seja, não é relevante o número de pessoas que iniciaram o hábito em conta do transtorno. Vários são as explicações biológicas da influência do tabaco e nicotina sobre o sistema nervoso central (SNC), como a capacidade da própria nicotina se ligar a subtipos de receptores nicotínicos de acetilcolina, esses que são relacionados a distúrbios de humor no SNC, além da própria exposição repetida a essa substância pode levar a um mecanismo de “desinteração” do receptor com subunidades reguladoras de fosforilação (Vermeulen *et al.*, 2019). Observe, no Quadro 1, um resumo da patogênese explicada acima.

Quadro 1 - Fatores genéticos, ambientais e inflamatórios que confluem à patogênese do TB.

Genética										
Região	Polimorfismos Únicos			BDNF	COMT	Transportadores Monoaminases	TRPM2	SHANK2		
11q12.2	ODZ 4	MAD1L1	TRANK1							
Transtorno Bipolar									Marcadores Inflamatórios	
										IL-4
										IL-6
										IL-10
									TNF-a	
Físico	Sexual	de Substâncias	Labilidade e de humor	Problemas para dormir	Ansiedade	Depressão prévia	Abandono	PTSD / Disciplina excessiva		
Abuso										
Influências Ambientais										

Fonte: Elaborada pelos autores (2022).

O Quadro 1, acima, demonstra uma representação visual esquemática dos fatores que contribuem para a gênese do Transtorno Bipolar, tendo em vista todas as áreas de abordagem aqui presentes, neste estudo, os genéticos, ambientais e

inflamatórios. Ainda assim, é possível observar a patogênese complexa e enigmática que cursa a partir da interação entre os fatores supracitados, baseados no acesso a estudos científicos já desenvolvidos.

5. Conclusão

Os portadores do Transtorno Bipolar possuem histórico de sofrimento adicional devido ao diagnóstico tardio, incorreto e tratamento equivocado. Por isso é essencial que os profissionais da saúde, especialmente da classe médica, estejam propriamente treinados para identificar as características do TB. Reduzir o longo intervalo entre o aparecimento dos sintomas e o início do tratamento correto é um assunto urgente, principalmente devido às evidências sobre a capacidade neuroprotetora de tratamentos, especialmente aqueles que fortalecem a resiliência e o autocontrole, como terapias cognitivas e exercícios mentais.

Esta revisão de literatura reuniu evidências de que o risco para TB é fortemente influenciado por fatores hereditários e possui um caráter predominantemente poligênico. Muitos estudos propõem a hipótese de que a doença se concretiza quando a predisposição genética entra em contato com certos fatores ambientais e desencadeia uma série de perturbações no organismo. Dentre essas perturbações, destacam-se a atividade inflamatória exacerbada, a disfunção mitocondrial e a hiperexcitabilidade neuronal. Esses fenômenos parecem estar interligados, mas são necessários mais estudos que detalhem essa interação.

Além disso, parte significativa dos achados advém de modelos animais, e permanece incerto o quanto eles podem ser extrapolados para seres humanos. Essa revisão também identifica artigos que demonstram correlação da prevalência e da gravidade do TB com abuso de substâncias e com eventos adversos, sobretudo na infância, condições, essas, passíveis de intervenções preventivas e reabilitativas. Uma limitação é que parte significativa desses dados se origina de estudos transversais, que não são capazes de inferir relação de causalidade. Isso aponta para a necessidade de mais estudos com diferentes metodologias sobre o assunto.

Assim, como exposto pelo grande médico William James Mayo (1861-1939), o propósito da medicina é prevenir a doença e prolongar a vida. Para que esse propósito seja alcançado, é preciso de estudos que estabeleçam relações de causalidade entre fatores ambientais e o TB com maior precisão, como estudos do tipo coorte com grandes amostras populacionais. Nesse sentido, muitos trabalhos demonstraram a relação entre TB e maus-tratos, principalmente na infância, mas são necessários estudos que identifiquem quais formas específicas de maus-tratos são mais danosas e mais preditoras do desenvolvimento de TB. Além disso, para esclarecer processos fisiopatológicos, novos estudos devem elucidar como diferentes mecanismos, sejam moleculares, imunopatológicos ou ambientais, interagem entre si na gênese do TB, com enfoque em metodologias experimentais em modelos humanos.

Referências

- Associação Psiquiátrica Americana. (2013). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (5a ed.). American Psychiatric Publishing.
- Alves, V. M., Silva, A. C. P. Neto, V. L. M., Andrade, T. G., & Nardi, A. E. (2012). Associação entre polimorfismos genéticos e transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 39(1), 34-39. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832012000100007>
- Bardin, L. (2015). *Análise de Conteúdo*.
- Bruce, H. A., Kochunov, P., Mitchell, B., Strauss, K. A., Ament, S. A., Rowland, L. M., Du, X., Fisseaha, F., Kavita, T., Chiappelli, J., Wisner, K., Sampath, H., Chen, S., Kvarda, M. D., Seneviratne, C., Postolache, T. T., Bellon, A., McMahon, F. J., Shuldiner, A., & Hong, L. E. (2019). Clinical and genetic validity of quantitative bipolarity. *Translational psychiatry*, 9(228). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0561-z>
- Carneiro, F. C., & Soratto, M. T. (2016). Transtorno bipolar: fatores genéticos e ambientais. *Enfermagem Brasil*, 15(1), 39-43. <https://doi.org/10.33233/eb.v15i1.97>
- Carvalho, A. F., Firth, J., & Vieta, E. (2020). Bipolar disorder. *New England Journal of Medicine*, 1(2), 58-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
- Clay, H. B., Sullivan, S., & Konradi, C. (2012). Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 29(3), 311-324. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.08.007>

- Cuperfain, A. B., Zhang, Z. L., Kennedy, J. L., & Gonçalves, V. F. (2018). The Complex Interaction of Mitochondrial Genetics and Mitochondrial Pathways in Psychiatric Disease. *Molecular neuropsychiatry*, 4(1), 52–69. <https://doi.org/10.1159/000488031>
- Cyrino, L., Delwing-de Lima, D., Ullmann, O. M., & Maia, T. P. (2021). Concepts of Neuroinflammation and Their Relationship With Impaired Mitochondrial Functions in Bipolar Disorder. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 15, 609487. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.609487>
- Daruy-Filho, L., Brietzke, E., Lafer, B., & Grassi-Oliveira, R. (2011). Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 124(6), 427–434. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01756.x>
- Dima, D., Roberts, R. E., & Frangou, S. (2016). Connectomic markers of disease expression, genetic risk and resilience in bipolar disorder. *Translational psychiatry*, 6(1), e706. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.193>
- Dickerson, F., Severance, E., & Yolken, R. (2016). The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain, behavior, and immunity*, 62, 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.010>
- Evans, S. J., Bassis, C. M., Hein, R., Assari, S., Flowers, S. A., Kelly, M. B., Young, V. B., Ellingrod, V. E., & McInnis, M. G. (2016). The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *Journal of psychiatric research*, 87, 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.12.007>
- Fritz, K., Russell, A. M. T., Allwang, C., Kuiper, S., Lamp, L., & Malhi, G. S. (2017). Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable? *Bipolar Disorders*, 19(5), 396–400. <https://doi.org/10.1111/bdi.12499>
- Haynes, R. B., Sackett, D. L., Guyatt, G. H., & Tugwell, P. (2006). *Clinical epidemiology: how to do clinical practice research* (3a ed.).
- Horwitz, S. M., Storfer-Isser, A., Young, A. S., Youngstrom, E. A., Taylor, H. G., Frazier, T. W., Arnold, L. E., Fristad, M. A., Birmaher, B., & Findling, R. L. (2016). Development of Alcohol and Drug Use in Youth With Manic Symptoms. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 56(2), 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.11.004>
- Hosang, G. M., Fisher, H. L., Uher, R., Cohen-Woods, S., Maughan, B., McGuffin, P., & Farmer, A. E. (2017). Childhood maltreatment and the medical morbidity in bipolar disorder: a case-control study. *International journal of bipolar disorders*, 5(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0099-z>
- Jang, Y., Lee, S. H., Lee, B., Jung, S., Khalid, A., Uchida, K., Tominaga, M., Jeon, D., & Oh, U. (2015). TRPM2, a Susceptibility Gene for Bipolar Disorder, Regulates Glycogen Synthase Kinase-3 Activity in the Brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(34), 11811–11823. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5251-14.2015>
- Jaworska-Andryszewska, P., & Rybakowski, J. (2016). Negative experiences in childhood and the development and course of bipolar disorder. Negatywne doświadczenia dziecięce a powstawanie i przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatria polska*, 50(5), 989–1000. <https://doi.org/10.12740/PP/61159>
- Jiang, S., Postovit, L., Cattaneo, A., Binder, E. B., & Aitchison, K. J. (2019). Epigenetic Modifications in Stress Response Genes Associated With Childhood Trauma. *Frontiers in psychiatry*, 10, 808. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00808>
- Kapczinski, F., & Quevedo, J. (comps.). (2016). *Transtorno bipolar: teoria e clínica*. Artmed.
- Kato T. (2017). Neurobiological basis of bipolar disorder: Mitochondrial dysfunction hypothesis and beyond. *Schizophrenia research*, 187, 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.037>
- Kato, T. (2019). Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 73(9), 526–540. <https://doi.org/10.1111/pcn.12852>
- Lee, Y., Kang, H., Lee, B., Zhang, Y., Kim, Y., Kim, S., Kim, W. K., & Han, K. (2017). Integrative Analysis of Brain Region-specific Shank3 Interactomes for Understanding the Heterogeneity of Neuronal Pathophysiology Related to SHANK3 Mutations. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 110. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00110>
- Lippard, E., & Nemeroff, C. B. (2020). The Devastating Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect: Increased Disease Vulnerability and Poor Treatment Response in Mood Disorders. *The American journal of psychiatry*, 177(1), 20–36. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010020>
- Lucidi, L., Pettorruso, M., Vellante, F., Di Carlo, F., Ceci, F., Santovito, M. C., Di Muzio, I., Fornaro, M., Ventriglio, A., Tomasetti, C., Valchera, A., Gentile, A., Kim, Y. K., Martinotti, G., Fraticelli, S., Di Giannantonio, M., & De Berardis, D. (2021). Gut Microbiota and Bipolar Disorder: An Overview on a Novel Biomarker for Diagnosis and Treatment. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3723. <https://doi.org/10.3390/ijms22073723>
- Nardi, A. E. Silva, A. G., & Quevedo, J. (org.). (2022). *Tratado de Psiquiatria da Associação Brasileira de Psiquiatria*. Artmed.
- Pappas, A. L., Bey, A. L., Wang, X., Rossi, M., Kim, Y. H., Yan, H., Porkka, F., Duffney, L. J., Phillips, S. M., Cao, X., Ding, J. D., Rodriguez, R. M., Yin, H. H., Weinberg, R. J., Ji, R. R., Wetsel, W. C., & Jiang, Y. H. (2017). Deficiency of Shank2 causes mania-like behavior that responds to mood stabilizers. *JCI insight*, 2(20), e92052. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92052>
- Quem Somos Nós? (2016, 12 de julho). *QUEM SOMOS NÓS? | Sigmund Freud por Luiz Felipe Pondé* [Video]. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=EdxnL5Lf8wY>
- Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 8(9), 251–269. <https://doi.org/10.1177/2045125318769235>
- Sanches, M., Quevedo, J., & Soares, J. C. (2020). Antidepressants, genetic risk, and the prevention of bipolar disorder. *Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)*, 42(5), 461–462. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0016>

Vermeulen, J. M., Wootton, R. E., Treur, J. L., Sallis, H. M. Jones, H. J., Zammit, S., van den Brink, W., Goodwin, G. M., de Haan, L., & Munafò, M. R. (2021). Smoking and the risk for bipolar disorder: evidence from a bidirectional Mendelian randomisation study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 218(2), 88–94. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.202>

Vieta, E., Salagre, E., Grande, I., Carvalho, A. F. Fernandes, B. S., Berk, M., Birmaher, B., Tohen, M., & Suppes, T. (2018). Early Intervention in Bipolar Disorder. *The American journal of psychiatry*, 175(5), 411–426. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17090972>

Yuan, N., Chen, Y., Xia, Y., Dai, J., & Liu, C. (2019). Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Translational psychiatry*, 9(1), 233. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0570-y>