

FISIOPATOLOGIA DO TRANSTORNO BIPOLAR COM ÊNFASE EM FATORES GENÉTICOS E UTILIZAÇÃO DO LÍLIO ¹

Maria Eduarda Castanhola², Luciene Patrici Papa³

¹ Revisão bibliográfica

² Graduanda do curso de Farmácia do Centro Universitário Sudoeste Paulista, Avaré/SP

³ Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário Sudoeste Paulista, Avaré/SP

RESUMO

Introdução: O Transtorno bipolar (TB) é desencadeado a partir de fatores genéticos e ambientais que influenciam o desenvolvimento da doença e resposta terapêutica. **Objetivo:** Descrever a fisiopatologia do TB, principais fatores de risco genéticos para seu desenvolvimento, assim como o uso de lítio no tratamento e suas características medicamentosas, utilizando revisão bibliográfica. **Resultados:** O TB é caracterizado por episódios de mania e depressão resultantes de mudanças químicas e estruturais no cérebro, decorrentes de diversas mutações genéticas combinadas a fatores ambientais. Os principais genes associados ao TB são: CACNA1C, ANK3 e ODZ4, enquanto que a idade, nível de estresse e traumas são os principais fatores ambientais. Tratamentos à base de lítio são os mais utilizados. **Conclusão:** Devido à complexidade genética característica do TB, os tratamentos são geralmente desenvolvidos pelo método de “tentativa e erro”, sendo mais utilizados aqueles à base de lítio, já que estabilizam rapidamente pacientes em episódios de crise.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, Mutação genética, Lítio.

INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é uma condição complexa, multifatorial e poligênica. Está caracterizado por alterações de humor frequentes, variando entre episódios maníacos e episódios depressivos, sendo desencadeado através da interação entre fatores ambientais e genéticos. O histórico familiar positivo é o principal fator de risco genético, o qual se relaciona à fatores ambientais, como o consumo de álcool, dependência de drogas, idade, gravidade de início da doença, número de internações e ocorrência de traumas cranioencefálicos e/ou psicológicos (SIGITOVA et al., 2017; MIRANDA et al., 2020).

Os pacientes que apresentam TB exibem dois estados: o maníaco, em que há euforia excessiva e alta irritabilidade, e o depressivo, em que o paciente entra em estado de tristeza profunda, lentidão psicomotora, inibição do pensamento e exclui-se do convívio

social, podendo apresentar ideias suicidas e, conseqüentemente, cometendo o suicídio. Desta forma, o TB apresenta uma alta taxa de mortalidade decorrente dos episódios depressivos. A taxa de suicídios entre casos com TB é 20 vezes maior quando comparada com a população em geral (MENEZES, 2018; VIETA et al., 2018).

O TB pode iniciar em qualquer idade, geralmente ocorrendo durante a adolescência ou no início da vida adulta. É considerado um problema de saúde pública, já que os comportamentos do paciente em episódios de crise são pouco aceitos pela sociedade, causando não só o isolamento do paciente, mas a diminuição de sua qualidade de vida. O diagnóstico pode demorar anos devido à complexidade clínica e à frequente sutileza dos sintomas no momento da sua manifestação inicial, sendo os principais biomarcadores do TB: mudanças estruturais e funcionais no cérebro, mutações genéticas, danos nos circuitos neuronais, ritmos circadianos perturbados, mudanças nos sistemas imunológico e endócrino envolvendo citocinas, prejuízo na plasticidade neuronal, distúrbios da transmissão sináptica e transdução de sinal, ativação de mecanismos neurotóxicos e alterações na neurogênese (MENEZES, 2018).

Em relação à farmacoterapia utilizada para o TB, infere-se que o sucesso de estabilizadores de humor é determinado por fatores genéticos, que atuam alterando a resposta terapêutica. O lítio é a droga mais utilizada para o tratamento de transtorno bipolar, além de ser o foco de estudos sobre a suscetibilidade genética e alterações nas respostas terapêuticas (MIRANDA, 2020).

A caracterização genética do TB é de fundamental importância, pois permite a identificação dos pais predispostos a ter descendentes afetados, detecção precoce de pessoas com probabilidade de desenvolver a doença, identificação de pacientes bipolares propensos a não responderem à terapia de lítio, além da identificação de pacientes suscetíveis a episódios graves (BERÇOT, 2018; MIRANDA, 2020).

Dessa forma, o objetivo deste artigo foi descrever a fisiopatologia do transtorno bipolar, os principais fatores de risco genéticos para o seu desenvolvimento, assim como o uso de lítio no tratamento e suas características medicamentosas, utilizando revisão de literatura.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura com o intuito de descrever a fisiopatologia do transtorno bipolar, os principais fatores de risco genéticos para o seu desenvolvimento, assim como o uso de lítio no tratamento e suas características medicamentosas. A pesquisa foi realizada a partir dos bancos de dados eletrônicos PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Os descritores utilizados foram “transtorno bipolar”, “mutações” e “lítio”, de

modo isolado e associado, em português e inglês, com recorte temporal de dez anos. Foram excluídos todos os artigos que não relacionavam o transtorno bipolar com o tratamento à base de lítio ou que não descreviam os fatores de risco genéticos para o desenvolvimento da doença. Não houve exclusão de artigos por modalidades e, para garantir a atualidade da pesquisa, a seleção entre artigos com dados semelhantes foi feita preferencialmente para os mais atuais.

RESULTADOS

A busca com os descritores “Transtorno bipolar”, “mutações” e “lítio” de modo isolado e associado identificou 44 artigos (Google Acadêmico: 24, Scielo: 13, PubMed: 07). Utilizando a metodologia relatada, 17 artigos foram descartados e mais 4 foram excluídos por estarem repetidos nas bases de dados. Assim, esta revisão de literatura foi composta pela análise de 23 artigos, sendo que, 60,9% destes foram publicados em menos de cinco anos, demonstrando a atualidade dos dados utilizados.

Durante a análise dos artigos, evidenciou-se que o TB é resultado da combinação de fatores ambientais e genéticos. Embora existam diversos genes relacionados ao desenvolvimento do TB, três recebem destaque, sendo estes: CACNA1C, ANK3 e ODZ4.

Quando mutados, esses genes desencadeiam mudanças químicas e estruturais no cérebro, favorecendo o desenvolvimento do TB. Contudo, embora as mutações representem grande parte do risco para o desenvolvimento do TB, este também é consideravelmente influenciado por fatores ambientais, como: consumo de álcool, dependência de drogas, idade, gravidade de início da doença, número de internações, recorrência de fatores estressantes e ocorrência de traumas cranioencefálicos e/ou psicológicos.

Devido à complexidade genética característica do TB, as análises genéticas para o desenvolvimento de tratamentos personalizados não são comumente utilizadas, sendo substituídas pelo método de “tentativa e erro”, em que o lítio se destaca. A partir dos estudos analisados, evidenciou-se que, embora o lítio não traga a cura para o TB, ainda faz parte do tratamento mais recomendado, já que estabiliza rapidamente pacientes em episódios de crise.

DISCUSSÃO

O transtorno bipolar (TB) é uma doença heterogênea, ou seja, depende de diversos fatores genéticos e ambientais concomitantes, apresentando alto grau de hereditariedade. É comum detectar nas famílias desses pacientes, pessoas com distúrbios de humor

ou psiquiátricos. Evidencia-se que, para os parentes, a probabilidade de ocorrência da doença é de 0,5-1,5% para pessoas sem nenhum tipo de parentesco (população em comum); 5-10% para parentes de primeiro grau; e 40-70% para gêmeos monozigóticos. A alta porcentagem de concordância em gêmeos monozigóticos revela a importância da genética e hereditariedade nesse distúrbio. Contudo, por essa relação ser menor que 100%, comprova-se que fatores ambientais têm papéis indispensáveis no desenvolvimento do TB (BERÇOT, 2018).

O TB é um transtorno multifatorial, derivado de diferentes perfis de combinações genéticas, com presença de diversos genes protetores e/ou preventivos relacionados com a susceptibilidade ao transtorno e/ou genes de risco. Dessa forma, o TB é extremamente heterogêneo, sendo desenvolvido a partir de inúmeras pequenas mutações genéticas que se acumulam e se somam à fatores ambientais. Os genes CACNA1C, ANK3 e ODZ4 são os descritos com mais frequência, obtendo, assim, maior importância (BERÇOT, 2018; TOMA et al., 2018).

O gene CACNA1C está localizado no cromossomo 12p13.3 com importante papel no desenvolvimento dos dendritos, sobrevivência neuronal, plasticidade sináptica, formação da memória, aprendizado e comportamento. Algumas mutações, como a SNP rs1006737, observada no íntron 3 desse gene, já foram relacionadas com transtornos psiquiátricos. Embora não sendo codantes, uma possível consequência de variação intrônica seria a regulação da expressão do canal de cálcio. Em um estudo realizado para associar o alelo de risco rs1006737, do gene CACNA1C, com as deficiências de cognição em pacientes com TB, viu-se que o genótipo heterozigoto (A/G) não está associado com nenhuma diminuição da cognição. Já os homozigotos (A/A) são associados à diminuição da cognição em diversas tarefas, principalmente na área de velocidade de processamento de informação. Portanto, o efeito negativo para o alelo de risco rs1006737 é real apenas para homozigotos (A/A), resultando no mal funcionamento de canais de cálcio, aumento de densidade de massa cinzenta na amígdala direita e hipocampo, e aumento da atividade límbica em tarefas que envolvem emoção ou premiação em portadores do transtorno bipolar (BERÇOT, 2018; MICHELS et al., 2018).

O gene ANK3 localizado no cromossomo 10q21.2 é responsável pela produção de uma proteína periférica de membrana denominada anquirina. As anquirinas são responsáveis por ligar proteínas integrantes da membrana com o citoesqueleto de espectrina-actina e tem papel importante na motilidade celular, ativação, proliferação, contato e manutenção de regiões específicas de membrana. O ANK3 é essencial na estabilização e localização dos canais voltaicos de sódio, adesão das moléculas celulares aos nódulos de Ranvier, aos segmentos iniciais dos axônios e normal potencial de ação. Além disso, também participa

no desenvolvimento do córtex, início da mielinização e neurogênese em adultos (LIPPARD et al., 2017).

O gene ODZ4 está localizado no cromossomo 11q14 e está relacionado ao gene ODZ das *Drosophilas*, que nos invertebrados, de acordo com Hunding (2017), é responsável pela segmentação e está relacionado com a sinalização superficial das células e com caminhos neuronais. Heinrich et al. (2013) submeteram pacientes portadores do gene de risco ODZ4 rs12576775 e controles saudáveis, à testes de recompensa e reconhecimento de expressões (face task) para avaliação da atividade cerebral durante essas tarefas. Testes de recompensa avaliam a atividade cerebral durante tarefas que envolvem premiações, enquanto testes de reconhecimento de expressões avaliam a atividade cerebral em relação às emoções. Os pacientes portadores do gene de risco obtiveram maior atividade da amígdala durante os testes de recompensa, enquanto que na avaliação de reconhecimento de expressões não houve diferença. Com isso, portadores do gene de risco possuem uma resposta mais intensa em tarefas de recompensa em relação aos não portadores. O envolvimento mais intenso das amígdalas sugere que os portadores do gene mutado podem criar expectativas mais positivas ou mais negativas, com maior intensidade, sendo que a ativação maior da amígdala nessas tarefas pode acarretar em transtorno do humor, como o transtorno bipolar (HEINRICH et al., 2013).

Além de fatores genéticos e ambientais considerados de risco para o desenvolvimento do TB, certas doenças psiquiátricas também são frequentemente associadas à essa doença, como: transtorno de ansiedade, déficit de atenção e hiperatividade, distúrbios de personalidade e diversos distúrbios afetivos. Dentre as doenças que apresentam distúrbios afetivos, o transtorno bipolar é o que tem o maior índice de suicídio, que chega a ser 20 vezes maior que as demais (VIETA et al., 2018). Além disso, pacientes com TB apresentam pré-disposição maior à certas comorbidades do que a população em geral, como: doenças cardiovasculares e hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, diabetes (risco até 3 vezes maior que a população normal), problemas na tireoide e câncer. A incidência aumenta proporcionalmente com a idade do paciente e a prevalência da comorbidade é influenciada pelo tempo não tratado das variações de humor (MIRANDA et al, 2020; VIETA et al., 2018).

Muitos genes relacionados ao TB influenciam a neuroplasticidade e mecanismos de inflamação cerebral. Quando afetados, o cérebro do indivíduo fica impossibilitado de reagir normalmente a estressores e influências externas. Células da imunidade inata presentes no sistema nervoso central (SNC) como a micróglia, participam do processo de neuroinflamação. Quando ocorre a ativação deste processo, aumenta a produção de citocinas que afetam a plasticidade sináptica e regiões importantes para a regulação do

humor. Sabe-se que o cérebro é protegido por uma barreira hemato-encefálica, que não permite que haja contato entre o cérebro e mediadores imunes, porém, há estudos que observaram que o tecido cerebral é capaz de gerar processos imunes. Uma desregulação crônica do sistema imune que seja capaz de ativar células como macrófagos e células T também podem contribuir para a patogênese de desordens mentais como a esquizofrenia e o TB (MENEZES, 2018).

Winham et al. (2014) inferem que o TB está associado ao maior índice de massa corporal (IMC) e aumento da comorbidade metabólica, já que o excesso de tecido adiposo pode desencadear processos inflamatórios. Para investigar os fatores genéticos subjacentes ao transtorno, considerando o IMC, realizaram análises de todo o genoma, analisando 729 454 marcadores genotipados de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) em 388 casos de transtorno e 1020 controles saudáveis com dados disponíveis para o IMC máximo. Os resultados levantaram a hipótese de que o risco genético para o transtorno bipolar é dependente do IMC, possivelmente relacionado ao risco genético comum com diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

O conhecimento dos fatores genéticos relacionados ao TB não é importante apenas para a obtenção de diagnósticos precoces, a partir do rastreio familiar, mas também para o desenvolvimento de tratamentos personalizados. Assim, é possível tratar o paciente levando em consideração as características fisiopatológicas específicas presentes em cada caso e optar pela melhor alternativa medicamentosa, a partir da análise dos genes expressos, uma vez que apenas os fatores clínicos não são suficientes para prever a resposta ao medicamento (SARRETTI, 2017).

Estima-se que os polimorfismos genéticos influenciem mais de 50% da resposta à antidepressivos, estimativa semelhante para o lítio. Evidências disso são as respostas semelhantes ao fármaco entre gêmeos monozigóticos e parentes de primeiro grau. Contudo, a maioria dos casos de TB ainda são tratados com a estratégia de “tentativa e erro”, já que os conhecimentos a partir da interação genética com o lítio é pouco conhecida (DUFFY et al., 2017).

O tratamento do TB foca convencionalmente em estabilização rápida do paciente, objetivando trazê-lo de estado de mania ou depressão para humor mais estável, e em manter essa estabilidade, diminuindo a possibilidade de piora novamente. O tratamento de ambas as fases, porém, é muito complexo, já que medicamentos que diminuem a depressão podem desencadear a mania, hipomania ou ciclagem rápida (quatro episódios ou mais de mania e depressão em 12 meses), enquanto medicamentos que diminuem a mania podem causar efeito rebote levando à depressão (BERÇOT, 2018).

Atualmente, o principal tratamento para estabilização do humor é por meio da utilização do lítio, que também é a única terapia que consegue reduzir os pensamentos e ações suicidas. Porém, se ultrapassado somente o dobro da dose terapêutica, torna-se tóxico, além de possuir muitos efeitos colaterais indesejados, incluindo ganho de peso, boca seca, tremor, danos renais e hipotireoidismo (LINDSTROM et al., 2017). O uso do lítio está relacionado à prevenção de pensamentos e atos suicidas, uma vez que, entre os portadores de TB, aqueles que utilizam lítio regularmente, apresentam taxas de tentativa de suicídio 6 à 15 vezes menores e taxas de morte por suicídio 10 à 20 vezes menores. Este efeito parece ser independente da presença de TB, uma vez que populações que usam água com maior concentração de lítio apresentam menores índices de suicídio e eventos relacionados à agressividade (KESSING et al., 2017).

Song et al. (2016) realizaram estudo de associação genômica objetivando identificar as variações que influenciam a resposta ao lítio e as variantes genéticas associadas ao risco deste transtorno. Os resultados apontaram que existe polimorfismo no domínio 1 da espectrina (SESTD1), que codifica uma proteína envolvida na regulação de fosfolipídios, e esses têm sido fortemente implicados como alvos de tratamento de lítio.

A pesquisa de Silva et al. (2016) demonstra que a terapia com lítio é mais eficaz em pacientes com transtorno bipolar apresentando o chamado “fenótipo central”, ou seja, com curso episódico, história familiar de TB, história familiar de resposta ao lítio, ausência de ciclagem rápida e baixa taxa de comorbidade. Além disso, pacientes com características atípicas, incluindo psicose incongruente de humor, estados mistos, ciclagem rápida e a presença de comorbidade psiquiátrica, têm taxas mais baixas de resposta à terapia com lítio.

No organismo, o lítio não se liga às proteínas plasmáticas e não sofre modificações dependentes de enzimas metabolizadoras. Sua absorção não sofre interferência da comida e o pico plasmático é atingido entre 1 e 3 horas para formulações comuns, enquanto para liberação controlada chega a ser de 4 a 12 horas. A quase totalidade, até 95%, é eliminada pela urina, o que depende da qualidade da filtração glomerular, e a sua meia-vida em indivíduos jovens é de 18 a 24hs. Sua distribuição no tecido cerebral é normalmente heterogênea, com maiores níveis encontrados em córtex frontal seguido pelo núcleo caudado. Essa desigualdade fica mais pronunciada quanto maior a concentração sérica, o que sugere uma preferência de absorção em regiões cerebrais com maior atividade enzimática associada ao efeito terapêutico (RAMOS et al., 2016). Os achados de Lee et al. (2012) revelam maiores concentrações cerebrais de lítio em rede límbica anterior, enquanto Smith et al. (2018) mostram significativa maior concentração em substância branca comparativamente à substância cinzenta, maior intensidade de sinal em

tronco encefálico e corpo caloso posterior e menor intensidade em córtex orbitofrontal.

Nenhum mecanismo de transporte em membranas foi identificado como específico ao lítio. Em torno de 40% dos íons de lítio penetram nas células através do transportador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ e o restante através dos canais de sódio tanto voltagem-dependentes como dos canais de sódio epiteliais via competição iônica e através de canais de vazamento. Se concentram primariamente na membrana plasmática, seguido pela membrana microsomal e membrana nuclear. Dentre os metais alcalinos, os íons de lítio têm a maior afinidade por membranas de fosfolípidios alterando sua fluidez e reorganizando a distribuição de receptores nos microdomínios lipídicos, o que promove modificações em sua funcionalidade (DONATI et al., 2015).

No tecido cerebral, estima-se que a maior concentração de lítio se encontra no compartimento intracelular. Sendo um cátion é esperado que se ligue mais fortemente na face interna da membrana plasmática dado a sua maior concentração de fosfolípidos aniônicos. Estudos de imagem em ratos mostram que mais de 50% da concentração cerebral total de lítio encontra-se no interior das células (KOMOROSKI et al., 2013).

A epigenética, mais especificamente a metilação do DNA, também atua sobre o TB. Uma amostra de gêmeos monozigóticos discordantes para transtorno bipolar mostrou quatro regiões do genoma com alterações significantes. Além da metilação, os padrões de hidroximetilação e das histonas em pacientes com transtorno bipolar também se mostraram alterados. Os medicamentos atuais também podem interferir nesses padrões. Descobrendo-se quais são os padrões alterados, novos alvos terapêuticos podem ser criados. Contudo, esses avanços são recentes e devem levar em conta o efeito rebote que os pacientes podem apresentar: saírem do quadro de mania para o quadro de depressão, e vice-versa. Portanto, mais estudos focados nos padrões de metilação, hidroximetilação, histonas e DNA devem ser feitos, para poderem ser usados em diagnóstico e tratamento do TB (LUDWIG; DWIVEDI, 2016).

CONCLUSÃO

O Transtorno bipolar (TB) é desenvolvido a partir de diversos fatores genéticos e ambientais combinados que influenciam não apenas o desenvolvimento da doença, mas também a resposta terapêutica. Os portadores de TB são caracterizados por constantes episódios de mania e depressão. Devido à complexidade genética característica do TB, os tratamentos personalizados a partir de análises genéticas não são comumente utilizados. Dessa forma, os tratamentos são geralmente desenvolvidos a partir do método de “tentativa e erro”, porém, este processo é muito complexo, já que medicamentos que

diminuem a depressão podem desencadear a mania, enquanto medicamentos que diminuem a mania podem causar efeito rebote levando à depressão. Os tratamentos à base de lítio são os mais utilizados, uma vez que o lítio estabiliza rapidamente pacientes em quadros de crise, diminuindo consideravelmente pensamentos suicidas típicos de episódios depressivos do TB.

REFERÊNCIAS

- BERÇOT, M.R. Polimorfismo genético do transtorno bipolar: uma revisão bibliográfica. CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB, 2018.
- DONATI, R.J.; SCHAPPI, J.; CZYSZ A.H.; JACKSON A.; RASENICK M.M. Differential effects of antidepressants escitalopram versus lithium on Gs alpha membranere localization. **BMC Neurosci**. V. 11, p. 16-40. 2015
- DUFFY, A.; VANDELEUR, C.; HEFFER, N.; PREISIG, M. The clinical trajectory of emerging bipolar disorder among the high-risk offspring of bipolar parents: current understanding and future considerations. **Int J Bipolar Disord**. V. 5, p. 37. 2017
- HEINRICH, A.; et al. The riskvariant in ODZ4 for bipolar disorder impacts on amygdale activation during reward processing. **Bipolar Disorders**, v. 15, n. 4, p. 440–445, 2013.
- HUNDING, A.; BAUMGARTNER, S. Ancient role of odz in segmentation and the transition from sequential to syncytial segmentation. **Hereditas**, v. 154, p. 1-15, 2017.
- KESSING, L.V.; GERDS, T.A.; KNUDSEN, N.N.; JORGENSEN, L.F.; KRISTIANSEN, S.M.; VOUTCHKOVA, D.; et al. Lithium in drinking water and the incidence of bipolar disorder: A nation- wide population-based study. **Bipolar Disord**. V. 19, n.7, p.563-567. 2017
- KOMOROSKI R.A.; LINDQUIST D.M; PEARCE JM. Lithium compartmentation in brain by ⁷Li MRS: effect of total lithium concentration. **NMR Biomed**. v. 26, n. 9, p. 1152-7. 2013.
- LEE J.H.; et al. ⁴T ⁷Li ³D MR spectroscopy imaging in the brains of bipolar disorder subjects. **Magn Reson Med**. V. 68, p. 363–368. 2012. doi:10.1002/mrm.24361.
- LINDSTRÖM, L.; LINDSTRÖM, E; NILSSON, M; HÖISTAD, M. Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder - A systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord**. v. 213, p. 138-150. 2017.
- LIPPARD, E.T.C.; et al. Effect of ANK3 variation on gray and white matter in bipolar disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 22, n. 9, p. 1345–1351, maio. 2017.

LUDWIG, B.; DWIVEDI, Y. Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 11, p. 1490–1498, ago. 2016.

MENEZES, J.C. Estudo das bases genéticas do transtorno bipolar. Dissertação (mestrado) – **instituto Oswaldo cruz**, pós graduação em biologia celular e molecular, 2018.

MICHELS, S.; et al. Down regulation of the psychiatric susceptibility gene *Cacna1c* promotes mitochondrial resilience to oxidative stress in neuronal cells. **Cell Death Discovery**, v. 4, p. 4-54. 2018.

Miranda, A.G.; et al. Fatores genéticos predisponentes no transtorno bipolar: uma revisão integrativa. **Braz. J. of Develop.**, Curitiba, v. 6, n.12, p.97996-98010. 2020.

RAMOS, P.; SANTOS, A.; PINTO, E.; PINTO, N.R.; MENDES, R.; MAGALHÃES, T.; ALMEIDA, A.; Alkalimetals levels in the human brain tissue: Anatomical region differences and age-related changes. **Journal of Trace Elements in Medicine andBiology**. V. 38, P. 174-82. 2016.

SARRETTI, A. Genetics and pharmacogenetics of mood disorders. **Psychiatr. Pol.** V. 5, n. 2, p.197–203. 2017 DOI: <https://doi.org/10.12740/PP/68914>

SIGITOVA, E.; et al. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**. V. 71, p. 77–103. 2017

SILVA, F.L.A.F.; et al. Assessing treatment response to prophylactic lithium use in patients with bipolar disorder. **J. bras. psiquiatr.**, Rio de Janeiro , v. 65, n. 1, p. 9-16, Mar. 2016 disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852016000100009&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 22 Mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000097>.

SMITH, F.E.; THELWALL, P.E.; NECUS, J.; FLOWERS C.J.; BLAMIRE, A.M.; COUSINS, D.A.; 3D ⁷Li magnetic resonance imaging of brain lithium distribution in bipolar disorder. **Mol Psychiatry**. v. 23, n. 11, p. 2184–2191. 2018

SONG, H.R.; et al. Currentprescriptionpatternofmaintenancetreatments for bipolar patients in Korea: A focusonthetransitionfromacutetreatments. **Psychiatry Clin Neurosci**. V. 70, n. 1, p. 42-50. 2016

TOMA, C.; et al. Anexamination of multiple classes of rare variants in extended families with bipolar disorder. **Translational Psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 65, 2018.

VIETA, E.; et al. Bipolar disorders. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 18008, p.1-16, março. 2018.

WINHAM, S.J.; et al. Genome-wide association study of bipolar disorder accounting for effect of body mass index identifies a new risk allele in TCF7L2. **Molecular Psychiatry**, v. 19, p. 1010-1016, 2014.