

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
SERVIÇO DE PSIQUIATRIA  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM  
PSIQUIATRIA

Rafael Rocha Luzini

**“Fatores de risco e proteção pré-natais e perinatais para transtorno bipolar: Uma revisão sistemática e metanálise”**

Porto Alegre  
2022

Rafael Rocha Luzini

**“Fatores de risco e proteção pré-natais e perinatais para transtorno bipolar: Uma revisão sistemática e metanálise”**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentada ao Programa de Residência Médica em Psiquiatria do Serviço de Psiquiatria do HCPA como requisito parcial para a obtenção do título de Psiquiatra

Orientador:

Dr. Ives Cavalcante Passos

Porto Alegre

2022

### CIP - Catalogação na Publicação

Luzini, Rafael Rocha

Fatores de risco e proteção pré-natais e perinatais para transtorno bipolar: Uma revisão sistemática e metanálise / Rafael Rocha Luzini. -- 2022.  
18 f.

Orientador: Ives Cavalcante Passos.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência Médica em Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Transtorno bipolar. 2. Metanálise. 3. Neurodesenvolvimento. 4. Fatores perinatais. 5. Fatores pré-natais. I. Passos, Ives Cavalcante, orient. II. Título.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O transtorno afetivo bipolar é uma comorbidade crônica e grave do humor, sendo uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo. Fatores de risco pré-natais e perinatais podem estar implicados no desenvolvimento de transtorno bipolar, mas a literatura carece de um relato abrangente de possíveis associações.

**MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análises de estudos observacionais detalhando a associação entre fatores de risco pré-natais e perinatais e desenvolvimento do transtorno bipolar em idade adulta utilizando buscadores PubMed, Embase, Web of Science e Psycinfo por artigos publicados em qualquer idioma entre 1º de janeiro de 1960 e 20 de setembro de 2021. As meta-análises foram realizadas quando fatores de risco ou de proteção estavam disponíveis em pelo menos dois estudos.

**RESULTADOS:** Foram incluídos vinte e sete estudos e analisados 18 fatores pré-natais ou perinatais relatados em toda a literatura. Asfixia periparto ( $k = 5$ ,  $OR = 1,46$  [1,02; 2,11]), estresse materno durante gravidez ( $k = 2$ ,  $OR = 12,00$  [3,30; 43,59]), complicações obstétricas ( $k = 6$ ,  $OR = 1,41$  [1,18; 1,69]), e peso ao nascer menor que 2.500g ( $k = 5$ ,  $OR = 1,28$  [1,04; 1,56]) apresentaram-se associadas com um risco aumentado de transtorno bipolar.

**DISCUSSÃO:** Fatores de risco perinatais e pré-natais estão implicados na patogênese do transtorno afetivo bipolar, apoiando um papel do pré-natal na prevenção da doença.

## 1. INTRODUÇÃO

O transtorno afetivo bipolar é uma comorbidade crônica do humor, sendo uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo. Está frequentemente associada a outras comorbidades médicas e psiquiátricas, a uma mortalidade precoce, e a altos níveis de prejuízos funcionais, comprometendo significativamente a qualidade de vida. Estima-se que a deficiência por anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY) seja de aproximadamente 9,29 milhões a nível global (He et al., 2020), representando um encargo econômico anual de mais de 195 bilhões de dólares nos Estados Unidos (Bessonova et al., 2020). Apesar de sua etiologia ser amplamente estudada, ainda é desconhecida. Doravante, há um interesse crescente no papel dos fatores de risco pré-natais no desenvolvimento desta condição (Robinson e Bergen, 2021).

O Modelo de Fator de Risco de Desenvolvimento (Murray et al., 2017) postula que insultos ambientais nas fases de desenvolvimento inicial do cérebro afetam as alterações neuronais, tanto a níveis de neurotransmissores, quanto de alterações de sinalização sináptica, bem como perda neuronal, com subsequente aparecimento de condições psiquiátricas ao longo da vida. Esse modelo recebeu significativo suporte quando observado na esquizofrenia, com uma recente meta-análise mostrando que a idade materna, polidrâmio e fome durante a gravidez estão entre os fatores de risco perinatais e pré-natais mais importantes para psicose de início na idade adulta (Davies et al., 2020). A neurobiologia do transtorno bipolar compartilha vias comuns com a esquizofrenia, incluindo fatores genéticos (Forstner et al., 2017; Smeland et al., 2020), mecanismos fisiopatológicos (Ghosh et al., 2017; Kim et al., 2020; Knöchel et al., 2016; Yu et al., 2014) e comprometimento cognitivo (Menkes et al., 2019). Como tal, recentemente foi aventada a hipótese de que o Modelo de Fator de Risco de Desenvolvimento pode ser aplicável para entender a patogênese do transtorno bipolar (Kloiber et al., 2020). Em termos de evidência, um conjunto de variáveis obstétricas tem sido associado com o surgimento de transtorno bipolar na prole materna, como a exposição à ocitocina perinatal (Freedman et al., 2015), parto por cesariana planejado (Chudal et al., 2014), nascimento entre as estações inverno e primavera (Tsuchiya et al., 2003), exposição pré-natal à guerra (Marangoni et al., 2016), exposição intrauterina a medicamentos, uso excessivo de medicamentos não prescritos e complicações durante o parto (Sigurdsson et al., 1999). No entanto, a evidência para esta teoria

atualmente permanece inconclusiva. Embora a idade paterna tenha sido inicialmente considerada um fator de risco para transtorno bipolar (Frans et al., 2008), isso não foi confirmado por um estudo posterior (Brown et al., 2013). Da mesma forma, o risco associado de tabagismo materno foi encontrado, mas pode estar associado a fatores de confusão (Chudal et al., 2015), enquanto outras análises sugerem que seja necessário maior poder estatístico para avaliar adequadamente essa associação (Chudal et al., 2014). Além disso, as infecções perinatais foram inicialmente apresentadas como um fator de risco (Canetta et al., 2014; Parboosing et al., 2013), porém uma revisão sistemática posterior não encontrou suporte para tal (Barichello et al., 2016).

Questão como resultados conflitantes e falta de poder estatístico pode ser melhor abordada por uma análise estatística combinando estudos primários. Além disso, um quantitativo de uma ampla gama de fatores de risco perinatais e pré-natais poderia fornecer um panorama útil de como o transtorno bipolar se desenvolve e também fornecer informações importantes a respeito de medidas estratégicas preventivas. Para abordar esse assunto, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais que examinaram a associação entre a exposição a fatores pré-natais e perinatais e o diagnóstico de transtorno bipolar na idade adulta.

## **2. MÉTODOS E MATERIAIS**

O protocolo para este estudo foi registrado no PROSPERO (Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas) (CRD42020194188; dezembro de 2020) e seguiram as diretrizes de Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA) (Page et al., 2021). Também estruturamos nossos critérios de seleção e análises estatísticas de acordo com as diretrizes MOOSE para meta-análises e revisões de estudos observacionais (Stroup et al., 2000).

### **2.1. Estratégia de busca e coleta de dados**

As pesquisas foram realizadas nos sites PubMed, Embase, Web of Science e Psycinfo usando palavras-chave associando fatores de risco pré-natais e perinatais e transtorno bipolar para artigos publicados em qualquer idioma entre 1º de janeiro de 1960 e 20 de setembro de 2021. As referências coletadas foram carregadas no EndNote Web para remover automaticamente duplicatas. A triagem e a seleção foram realizadas independentemente por dois pares de investigadores (FFS mais RFP e AOS mais GMS) e as discordâncias foram resolvidas por consenso por outro investigador (CSM). Os estudos foram inicialmente selecionados com base no título/resumo e os artigos potencialmente elegíveis foram, em seguida, recuperados para a análise do texto completo.

Os artigos incluídos foram aqueles que (A) fossem estudos observacionais originais (transversais, casos-controle e coortes); (B) avaliaram a associação entre pré-natal e fatores perinatais com o diagnóstico de transtorno bipolar estabelecido por critérios diagnósticos (DSM, CID, MINI); (C) incluíram apenas adultos (18 anos ou mais); e (D) tiveram grupo controle de comparação.

Artigos publicados em qualquer idioma foram elegíveis.

Excluímos artigos se tivessem conjuntos de dados sobrepostos ou que estivessem limitados a fatores genéticos. Para estudos relatados em mais de um artigo, os dados foram extraídos do mais recente. Todos os artigos que avaliaram fatores genéticos e fatores pré-natais ou perinatais, foram incluídos, mas apenas os últimos foram levados para a meta-análise.

De acordo com as definições da Organização Mundial da Saúde e da Associação Americana de Psicologia, foram considerados fatores de risco pré-natais aqueles ocorridos desde a concepção até o nascimento, e fatores de risco perinatais os que transcorrem a partir de 22 semanas de gestação a sete dias completos após o nascimento (Organização Mundial da Saúde, 2006; Associação Americana de Psicologia).

## 2.2. Medidas de resultados e extração de dados

Os dados dos artigos incluídos foram extraídos para uma planilha Excel por dois sistemas (RFP e GMS), revisado por outro investigador (AOS), e continham as seguintes variáveis: primeiro autor; ano de publicação; design de estudo; latitude e longitude da cidade onde o estudo foi realizado, tamanho da amostra; número de pacientes em cada grupo; percentual masculino/feminino; média e desvio padrão da idade dos participantes; anos de educação; tipo de transtorno bipolar; instrumento de diagnóstico utilizado; idade materna no parto; idade paterna no parto; qualquer psicopatologia materna; transtorno afetivo materno; qualquer psicopatologia paterna; diabete-mellitus gestacional; toxoplasma; infecção por gripe; uso materno de drogas durante a gravidez (tabagismo); uso materno de drogas durante a gravidez (álcool); estresse materno durante a gravidez; perda de sangue durante a gravidez; complicações obstétricas; parto cesária; parto vaginal assistido; parto não-espontâneo; asfixia perinatal; perda de sangue materna durante o parto; nascimento prematuro; idade gestacional; peso ao nascer.

### 2.3. Avaliação de qualidade

Utilizou-se a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para verificar a qualidade dos estudos. Dois sistemas (FFS e AOS) avaliaram independentemente os artigos e as discordâncias foram resolvidas por discussão.

### 2.4. Análise de dados

Realizamos meta-análises para todos os fatores de risco ou proteção disponíveis em pelo menos dois estudos. Para sintetizar o tamanho do efeito entre os estudos, usamos o método de efeitos aleatórios, modelo com ajuste Hartung-Knapp (IntHout et al., 2014). Estimativa entre a variância do estudo foi calculada através do estimador de máxima verossimilhança para  $\tau^2$ , que é capaz de abranger tanto a variabilidade dentro do estudo quanto a variabilidade entre estudos (Viechtbauer, 2010, 2005). Para resultados contínuos, o tamanho do efeito foi estimado por diferença média (DM). Um intervalo de confiança totalmente acima de 0 indica um aumento da probabilidade de desenvolver transtorno bipolar (ou seja, um fator de risco), enquanto um intervalo de confiança abaixo de 0 indica uma probabilidade diminuída (ou seja, um fator de proteção) (Andrade, 2020).

Para desfechos categóricos, o tamanho do efeito foi estimado pela razão de chances (OR). Valores maiores que 1 indica uma maior probabilidade de desenvolver transtorno bipolar (ou seja, um fator de risco), enquanto valores inferiores a 1 apontam para uma probabilidade diminuída (ou seja, um fator de proteção). O nível de significância para este modelo de meta-análise foi de 0,05, o que indica um efeito moderado (Viechtbauer, 2010).

O teste de regressão linear de Egger foi usado para investigar um possível viés de publicação nos estudos incluídos. Um potencial viés de publicação é identificado pelo teste de Egger com um valor de  $p$  menor que 0,05. No entanto, quando o número de estudos é baixo, o poder estatístico do teste de Eggers pode estar subestimado e, como tal, realizamos o método trim-and-fill Duval e Tweedie para todos os resultados. A heterogeneidade entre os estudos foi medida por meio da estatística  $Q$ , e o teste  $I^2$  foi usado para estimar a proporção da variabilidade total devido à heterogeneidade. Consideramos um valor de  $p < 0,1$  para a estatística  $Q$  ou  $I^2 > 25\%$  como limites para a heterogeneidade (Higgins e Thompson, 2002). Também, aplicamos a função leave-one-out para as análises de sensibilidade, excluindo um estudo em cada análise para verificar se o tamanho do efeito é impulsionado por ele (Viechtbauer, 2010). Devido ao pequeno número de artigos encontrados, não conseguimos testar a heterogeneidade de nossos achados por meio de análise de meta-regressão. Para todas as análises, foi utilizado o software estatístico R (versão 4.1.2) através dos seguintes pacotes: meta (versão 5.0-1).

### **3. RESULTADOS**

Encontramos 5.567 resumos em potencial e incluímos 27 na presente meta-análise. No geral, a qualidade dos estudos incluídos nesta meta-análise foi alta, com 23 dos 27 artigos com pontuação NOS maior ou igual a seis. Apenas um artigo obteve pontuação inferior a cinco.

#### **3.1. Fatores laborais e complicações no parto**

Das variáveis de risco e proteção incluídas relacionadas ao trabalho de parto e parto

complicado, asfixia periparto ( $k = 5$ ,  $OR = 1,46 [1,02; 2,11]$ ,  $p < 0,05$ ) foi encontrada como um fator de risco para o transtorno bipolar.

Para asfixia periparto, nenhuma heterogeneidade significativa foi encontrada usando a Estatística Q ou a análise  $I^2$ . No entanto, o teste de Egger indicou um potencial viés de publicação, que foi confirmado após um teste de corte e preenchimento de Duval e Tweedie. Além disso, uma análise de sensibilidade revelou que o tamanho do efeito periparto asfixia deixou de ser significativo em quatro dos cinco estudos, seguindo a sequência de estudos de procedimento leave-one-out

### 3.2. Crescimento fetal, desenvolvimento e gravidez

Dos fatores de risco e de proteção incluídos, crescimento fetal, desenvolvimento e fatores da gravidez, estresse materno durante a gravidez ( $k = 2$ ,  $OR = 12,00 [3,30; 43,59]$ ,  $p < 0,01$ ), complicações obstétricas ( $k = 6$ ,  $OR = 1,41 [1,18; 1,69]$ ,  $p < 0,001$ ) e parto peso inferior a 2500g ( $k = 5$ ,  $OR = 1,28 [1,04; 1,56]$ ,  $p < 0,05$ ) foram considerados fatores de risco para o transtorno bipolar. Para esses três fatores, nenhuma heterogeneidade e viés de publicação foi encontrado. Além disso, o significado do tamanho do efeito permaneceu robusto após o uso do procedimento leave-one-out como sensibilidade da análise de estresse materno durante a gravidez e complicações obstétricas, mas não para peso de nascimento inferior a 2500g onde o tamanho do efeito não foi significativo em três dos cinco estudos, seguindo o procedimento sequencial leave-one-out. Além disso, toxoplasmose na gravidez ( $k = 2$ ,  $OR = 1,40 [0,95; 2,07]$ ,  $p = 0,05$ ) tendeu a fator de risco para transtorno bipolar.

### 3.3. Fatores parentais e familiares

Dos fatores parentais e familiares de risco e protetores incluídos, nenhum fator foi significativamente associado ao transtorno bipolar. No entanto, a idade paterna no parto é superior ou maior ou igual a 35 anos ( $k = 3$ ,  $OR = 1,13 [1,00; 1,58]$ ,  $p < 0,05$ ) e psicopatologia materna ( $k = 3$ ,  $OR = 1,78 [0,91; 3,48]$ ,  $p = 0,06$ ) tendeu a fatores de risco para o transtorno bipolar.

#### 4. DISCUSSÃO

Essa é a primeira meta-análise abrangente avaliando o risco pré-natal e perinatal e fatores protetores para o desenvolvimento de transtorno bipolar na idade adulta. Analisamos 27 estudos avaliando dados a respeito de 18 fatores. Encontramos quatro fatores associados a um aumento risco de desenvolver a condição:

asfixia periparto, baixo peso ao nascer (menos de 2500g), estresse materno durante a gravidez e complicações obstétricas. O restante, 14 fatores, não obtiveram associações estatisticamente significativas para o desenvolvimento do transtorno bipolar e, portanto, não foram identificados como fatores de proteção.

Esses achados contribuem para o entendimento da patogênese do transtorno bipolar, revelando que insultos perinatais e pré-natais podem estar implicados no seu desenvolvimento.

Embora a hipótese de que fatores pré-natais e perinatais possam contribuir para o início tardio do transtorno bipolar tenham sido debatidos na literatura (Kloiber et al., 2020; Sanches et al., 2008; Buoli et al., 2017), a evidência empírica sobre esta afirmação permanece controversa. Enquanto um estudo caso-controle atribuiu algumas associações a fatores de confusão (Chudal et al., 2015), duas revisões sistemáticas concluíram que estudos primários carecem de poder estatístico para fornecer respostas definitivas (Marangoni et al., 2016; Barichello et al., 2016). No presente estudo, uma análise conjunta aprimorou a amostra e revelou quatro associações positivas. Curiosamente, todos os fatores (estresse materno, baixo peso ao nascer, hipóxia e complicações obstétricas) também estão ligados a um risco aumentado de desenvolver psicose, como mostrado por uma meta-análise semelhante (Davies et al., 2020). Insultos perinatais e insultos pré-natais têm um papel na patogênese da esquizofrenia, que é abordada pelo conceito de neurodesenvolvimento e mais recentemente entendido através do Modelo de Fator de Risco de Desenvolvimento (Murray et al., 2017). O presente estudo contribui para o fortalecimento das evidências, demonstrando que aspectos do neurodesenvolvimento podem ser um quadro válido para a sua etiologia.

Nosso estudo apresenta uma série de pontos fortes. Ele fornece uma visão abrangente de possíveis associações, pois uma gama de 18 fatores perinatais ou pré-natais foi avaliada.

Esses resultados foram baseados em análises agrupadas de dados de 27 artigos, a maioria deles com classificação alta na avaliação de qualidade de acordo com a pontuação NOAS e relativamente recentes (publicados desde 2013). Além disso, seis artigos eram estudos de coorte (três deles sendo coortes de nascimento), que é a metodologia observacional padrão-ouro para elucidar fatores de risco associados ao surgimento de condições (Canova e Cantarutti, 2020; Silverman, 2009).

Há, todavia, uma série de limitações a destacar. Ao contrário do campo da psicose, a literatura a respeito do transtorno afetivo bipolar é mais escassa no que cerne a publicações que avaliam o impacto da exposição pré-natal e perinatal no desenvolvimento das condições. Por este motivo, nossa análise incluiu menos estudos e menos fatores do que uma metodologia semelhante realizada sobre o desenvolvimento da psicose (Davies et al., 2020). Nesse sentido, embora a asfixia periparto e peso ao nascer menor que 2.500g tenham sido significativamente associados com transtorno bipolar em nossa meta-análise, o método leave-one-out mostrou que o tamanho do efeito pode ser impulsionado por um pequeno número de estudos. Além disso, a maioria dos fatores resultaram em associações não significativas, que podem ser atribuídas à insuficiência do tamanho da amostra e, portanto, não permite conclusões definitivas sobre esses serem ou não fatores associados ao risco de desenvolver transtorno bipolar. Além disso, uma parcela significativa de estudos incluídos empregaram desenhos de caso-controle. Enquanto uma classificação de alta qualidade foi constatada para a maioria deles, tal metodologia fica atrás dos estudos longitudinais na hierarquia de evidências de estudos observacionais (Silverman, 2009; Thiese, 2014). Desta forma, estudos longitudinais são necessários para elucidar ainda mais as associações entre uma gama de fatores perinatais e pré-natais e o diagnóstico subsequente de transtorno bipolar.

## **5. CONCLUSÃO**

Em geral, este estudo fornece uma visão geral da associação entre fatores pré-natais e um diagnóstico posterior de transtorno bipolar, revelando um risco aumentado de desenvolver transtorno afetivo bipolar na ocorrência de estresse materno durante a gravidez, baixo peso ao nascer, complicações obstétricas e asfixia. Isso dá suporte e adequação ao Modelo de Fator de Risco de Desenvolvimento para transtorno bipolar, corroborando a noção de que insultos muito precoces em indivíduos suscetíveis podem contribuir para o desenvolvimento do transtorno.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Andrade, C., 2020. Mean Difference, Standardized Mean Difference (SMD), and Their Use in Meta-Analysis: As Simple as It Gets. *The Journal of Clinical Psychiatry*.
2. American Psychological Association, n.d. APA Dictionary of Psychology [WWW Document]. American Psychological Association. URL <https://dictionary.apa.org/prenatal-period> (accessed 1.17.22).
3. Barichello, T., Badawy, M., Pitcher, M.R., Saigal, P., Generoso, J.S., Goularte, J.A., Simões, L.R., Quevedo, J., Carvalho, A.F., 2016. Exposure to Perinatal Infections and Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Curr. Mol. Med.* 16, 106–118.
4. Bessonova, L., Ogden, K., Doane, M.J., O'Sullivan, A.K., Tohen, M., 2020. The Economic Burden of Bipolar Disorder in the United States: A Systematic Literature Review. *Clinicoecon. Outcomes Res.* 12, 481–497.
5. Brown, A., Bao, Y., McKeague, I., Shen, L., Schaefer, C., 2013. Parental age and risk of bipolar disorder in offspring. *Psychiatry Res.* 208, 225–231.
6. Buoli, M., Serati, M., Caldiroli, A., Cremaschi, L., 2017. Neurodevelopmental versus neurodegenerative model of schizophrenia and bipolar disorder: comparison with physiological brain development and aging. *Psychiatra*.
7. Canetta, S.E., Bao, Y., Co, M.D.T., Ennis, F.A., Cruz, J., Terajima, M., Shen, L., Kellendonk, C., Schaefer, C.A., Brown, A.S., 2014. Serological documentation of maternal influenza exposure and bipolar disorder in adult offspring. *Am. J. Psychiatry* 171, 557–563.
8. Canova, C., Cantarutti, A., 2020. Population-Based Birth Cohort Studies in Epidemiology. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155276>
9. Chudal, R., Brown, A.S., Gissler, M., Suominen, A., Sourander, A., 2015. Is maternal smoking during pregnancy associated with bipolar disorder in offspring? *J. Affect. Disord.* 171, 132–136.
10. Chudal, R., Sourander, A., Polo-Kantola, P., Hinkka-Yli-Salomäki, S., Lehti, V., Sucksdorff, D., Gissler, M., Brown, A.S., 2014. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J. Affect. Disord.* 155, 75–80.

11. Davies, C., Segre, G., Estradé, A., Radua, J., De Micheli, A., Provenzani, U., Oliver, D., Salazar de Pablo, G., Ramella-Cravaro, V., Besozzi, M., Dazzan, P., Miele, M., Caputo, G., Spallarossa, C., Crossland, G., Ilyas, A., Spada, G., Politi, P., Murray, R.M., McGuire, P., Fusar-Poli, P., 2020. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 7, 399–410.
12. Forstner, A.J., Hecker, J., Hofmann, A., Maaser, A., Reinbold, C.S., Mühleisen, T.W., Leber, M., Strohmaier, J., Degenhardt, F., Treutlein, J., Mattheisen, M., Schumacher, J., Streit, F., Meier, S., Herms, S., Hoffmann, P., Lacour, A., Witt, S.H., Reif, A., Müller-Myhsok, B., Lucae, S., Maier, W., Schwarz, M., Vedder, H., Kammerer-Ciernioch, J., Pfennig, A., Bauer, M., Hautzinger, M., Moebus, S., Schenk, L.M., Fischer, S.B., Sivalingam, S., Czerski, P.M., Hauser, J., Lissowska, J., Szeszenia-Dabrowska, N., Brennan, P., McKay, J.D., Wright, A., Mitchell, P.B., Fullerton, J.M., Schofield, P.R., Montgomery, G.W., Medland, S.E., Gordon, S.D., Martin, N.G., Krasnov, V., Chuchalin, A., Babadjanova, G., Pantelejeva, G., Abramova, L.I., Tiganov, A.S., Polonikov, A., Khusnutdinova, E., Alda, M., Cruceanu, C., Rouleau, G.A., Turecki, G., Laprise, C., Rivas, F., Mayoral, F., Kogevinas, M., Grigoriu-Serbanescu, M., Becker, T., Schulze, T.G., Rietschel, M., Cichon, S., Fier, H., Nöthen, M.M., 2017. Identification of shared risk loci and pathways for bipolar disorder and schizophrenia. *PLoS One* 12, e0171595.
13. Frans, E.M., Sandin, S., Reichenberg, A., Lichtenstein, P., Långström, N., Hultman, C.M., 2008. Advancing paternal age and bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 1034–1040.
14. Freedman, D., Brown, A.S., Shen, L., Schaefer, C.A., 2015. Perinatal oxytocin increases the risk of offspring bipolar disorder and childhood cognitive impairment. *J. Affect. Disord.* 173, 65–72.
15. Ghosh, S., Dyer, R.A., Beasley, C.L., 2017. Evidence for altered cell membrane lipid composition in postmortem prefrontal white matter in bipolar disorder and schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 95, 135–142.
16. He, H., Hu, C., Ren, Z., Bai, L., Gao, F., Lyu, J., 2020. Trends in the incidence and DALYs of bipolar disorder at global, regional, and national levels: Results from the global burden of Disease Study 2017. *J. Psychiatr. Res.* 125, 96–105.

17. Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., 2002. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* 21, 1539–1558.
18. IntHout, J., Ioannidis, J.P.A., Borm, G.F., 2014. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med. Res. Methodol.* 14, 25.
19. Kim, S., Kim, Y.-W., Shim, M., Jin, M.J., Im, C.-H., Lee, S.-H., 2020. Altered Cortical Functional Networks in Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Resting-State Electroencephalographic Study. *Front. Psychiatry* 11, 661.
20. Kloiber, S., Rosenblat, J.D., Husain, M.I., Ortiz, A., Berk, M., Quevedo, J., Vieta, E., Maes, M., Birmaher, B., Soares, J.C., Carvalho, A.F., 2020. Neurodevelopmental pathways in bipolar disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 112, 213–226.
21. Knöchel, C., Reuter, J., Reinke, B., Stäblein, M., Marbach, K., Feddern, R., Kuhlmann, K., Alves, G., Prvulovic, D., Wenzler, S., Linden, D.E.J., Oertel-Knöchel, V., 2016. Cortical thinning in bipolar disorder and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 172, 78–85.
22. Marangoni, C., Hernandez, M., Faedda, G.L., 2016. The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: A systematic review of longitudinal studies. *J. Affect Disord.* 193, 165–174.
23. Menkes, M.W., Armstrong, K., Blackford, J.U., Heckers, S., Woodward, N.D. Neuropsychological functioning in early and chronic stages of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Schizophr. Res.* 206, 413–419.
24. Murray, R.M., Bhavsar, V., Tripoli, G., Howes, O., 2017. 30 Years on: How the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia Morphed Into the Developmental Risk Factor Model of Psychosis. *Schizophr. Bull.* 43, 1190–1196.
25. Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Akl, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Li, T., Loder, E.W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L.A., Stewart, L.A., Thomas, J., Tricco, A.C., Welch, V.A., Whiting, P., Moher, D., 2021. The PRISMA 2020 statement:

- an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
26. Parboosing, R., Bao, Y., Shen, L., Schaefer, C.A., Brown, A.S., 2013. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry* 70, 677–685.
  27. Robinson, N., Bergen, S.E., 2021. Environmental Risk Factors for Schizophrenia and Bipolar Disorder and Their Relationship to Genetic Risk: Current Knowledge and Future Directions. *Front. Genet.* 12, 686666.
  28. Sanches, M., Keshavan, M.S., Brambilla, P., Soares, J.C., 2008. Neurodevelopmental basis of bipolar disorder: a critical appraisal. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32, 1617–1627.
  29. Sigurdsson, E., Fombonne, E., Sayal, K., Checkley, S., 1999. Neurodevelopmental antecedents of early-onset bipolar affective disorder. *Br. J. Psychiatry* 174, 121–127.
  30. Silverman, S.L., 2009. From randomized controlled trials to observational studies. *Am. J. Med.* 122, 114–120.
  31. Smeland, O.B., Bahrami, S., Frei, O., Shadrin, A., O'Connell, K., Savage, J., Watanabe, K., Krull, F., Bettella, F., Steen, N.E., Ueland, T., Posthuma, D., Djurovic, S., Dale, A.M., Andreassen, O.A., 2020. Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence. *Mol. Psychiatry* 25, 844–853.
  32. Stroup, D.F., Berlin, J.A., Morton, S.C., Olkin, I., David Williamson, G., Rennie, D., Moher, D., Becker, B.J., Sipe, T.A., Thacker, S.B., for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group, 2000. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting. *JAMA* 283, 2008–2012.
  33. Thiese, M.S., 2014. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem. Med.* 24, 199–210.
  34. Tsuchiya, K.J., Byrne, M., Mortensen, P.B., 2003. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord.* 5, 231–242.
  35. Viechtbauer, W., 2010. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software, Articles* 36, 1–48.
  36. Viechtbauer, W., 2005. Bias and Efficiency of Meta-Analytic Variance Estimators in the Random-Effects Model. *J. Educ. Behav. Stat.* 30, 261–293.

37. World Health Organization, 2006. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. World Health Organization.
38. Yu, H., Bi, W., Liu, C., Zhao, Y., Zhang, D., Yue, W., 2014. A hypothesis-driven pathway analysis reveals myelin-related pathways that contribute to the risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 51, 140–145.