

O DIAGNÓSTICO PRECOCE EM PACIENTES PORTADORES DE TRANSTORNO BIPOLAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA

EARLY DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER: A LITERATURE REVIEW

Caique Nunes Moreira¹
Carla Resende Vaz Oliveira²
Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior³

RESUMO: O presente trabalho busca identificar estratégias para diagnóstico precoce do transtorno bipolar (TB), de acordo com o quadro apresentado. Como fonte de dados a *Library Cochrane*, a *National Library of Medicine* (PubMed), a *Cochrane Library* (CL) e o *Directory of Open Access Journals* (DOAJ) foram usados com a busca dos artigos será feita utilizando os termos “Strategies”, “Early Diagnosis” e “Bipolar Disorder” além do operador booleano “and”, sendo incluídos artigos originais com o período de publicação entre 2018 e 2023 e artigos do tipo revisão foram excluídos deste estudo. O quadro 1 demonstra as estratégias para diagnóstico precoce e suas conclusões. Dessa forma, foi observado a morfometria e girificação, distinção de sintomas prodrômicos, marcadores de massa cinzenta, ressonância nuclear magnética funcional, método CART, assinatura imunoinflamatória e rfMRI dinâmico.

Palavra-chave: Estratégias. Diagnóstico Precoce. Transtorno Bipolar.

ABSTRACT: The present work seeks to identify strategies for early diagnosis of bipolar disorder (BD), according to the situation presented. As data sources, the Cochrane Library, the National Library of Medicine (PubMed), the Cochrane Library (CL) and the Directory of Open Access Journals (DOAJ) were used with the search for articles using the terms “Strategies”, “Early Diagnosis” and “Bipolar Disorder” in addition to the Boolean operator “and”, original articles with a publication period between 2018 and 2023 were included and review articles were excluded from this study. Table 1 demonstrates the strategies for early diagnosis and its conclusions. In this way, morphometry and gyrification, distinction of prodromal symptoms, gray matter markers, functional nuclear magnetic resonance, CART method, immunoinflammatory signature and dynamic rfMRI were observed.

Keywords: Strategies. Early Diagnosis. Bipolar Disorder.

¹Discente da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

²Graduada pela Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

³Docente da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB), também conhecido e originalmente chamado de "depressão maníaca", é uma doença mental caracterizada por graves alterações de humor, incluindo períodos de humor elevado e depressão associados a sintomas cognitivos, físicos e comportamentais específicos. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM 5), o transtorno é dividido em dois tipos principais: Tipo I, onde o humor elevado é grave e persistente (mania), enquanto o humor elevado do Tipo II é mais leve (hipomania).^{1,2}

O uso do especificador "com características mistas" aplica-se a estados em que os sintomas maníacos e depressivos ocorrem simultaneamente, embora sejam considerados pólos opostos do humor. A ciclotimia é caracterizada por períodos alternados de hipomania e depressão por pelo menos dois anos em adultos (um ano em crianças), mas não atende aos critérios para episódio maníaco, hipomaníaco ou depressivo maior.^{3,4}

Um problema sério na psiquiatria é a demora no diagnóstico correto e posterior tratamento adequado da patologia. Os pacientes são frequentemente diagnosticados erroneamente e tratados como esquizofrênicos devido a episódios psicóticos; em outros casos, o transtorno apresenta sintomas mais leves, como depressão, devido à falta de reconhecimento de certos sintomas, como irritabilidade, impulsividade e hiperatividade. Esta doença é um importante problema de saúde pública sendo a sua prevalência é de cerca de 1%.² Contudo, quando se consideram também as formas mais leves da doença (o chamado espectro bipolar), estudos sugerem que a prevalência na população em geral chega a 6%.³

No entanto, o diagnóstico errado é muito comum na prática clínica e são necessários, em média, 10 anos para diagnosticar corretamente e iniciar o tratamento do TB, especialmente quando o TB ocorre precocemente. Consequentemente, melhorar o quadro clínico do TB na adolescência é importante para auxiliar no diagnóstico diferencial e no diagnóstico precoce.

Na prática de rotina, o diagnóstico do TB parece muitas vezes tardio. Numa amostra internacional bem caracterizada de pacientes ambulatoriais, foi relatado um atraso médio de 10 anos entre o início dos sintomas e o primeiro tratamento^{4,5}. Os

participantes de grupos de apoio diagnosticados com TB nos Estados Unidos relatar atrasos semelhantes, com um terço relatando ter esperado mais de 10 anos para receber um diagnóstico preciso. Num estudo retrospectivo com mais de 200 pessoas na Austrália a idade média de diagnóstico foi de 30 anos, embora os sintomas tenham começado a aparecer em média por volta dos 18 anos de idade e o tratamento tenha sido iniciado por volta dos 24 anos de idade.⁵ O diagnóstico precoce é o mais comum e ambas as amostras apresentaram depressão unipolar.⁶

Dessa forma, essa revisão de literatura tem como objetivo abordar as estratégias para diagnóstico do TB de acordo com o quadro apresentado.

METODOLOGIA

A abordagem metodológica deste estudo sugere a compilação de uma bibliografia de pesquisas qualitativas e descrições de personagens por meio de uma ampla revisão da literatura com a *Library Cochrane*, a *National Library of Medicine* (PubMed), a *Cochrane Library* (CL) e o *Directory of Open Access Journals* (DOAJ) como fontes de dados utilizadas.

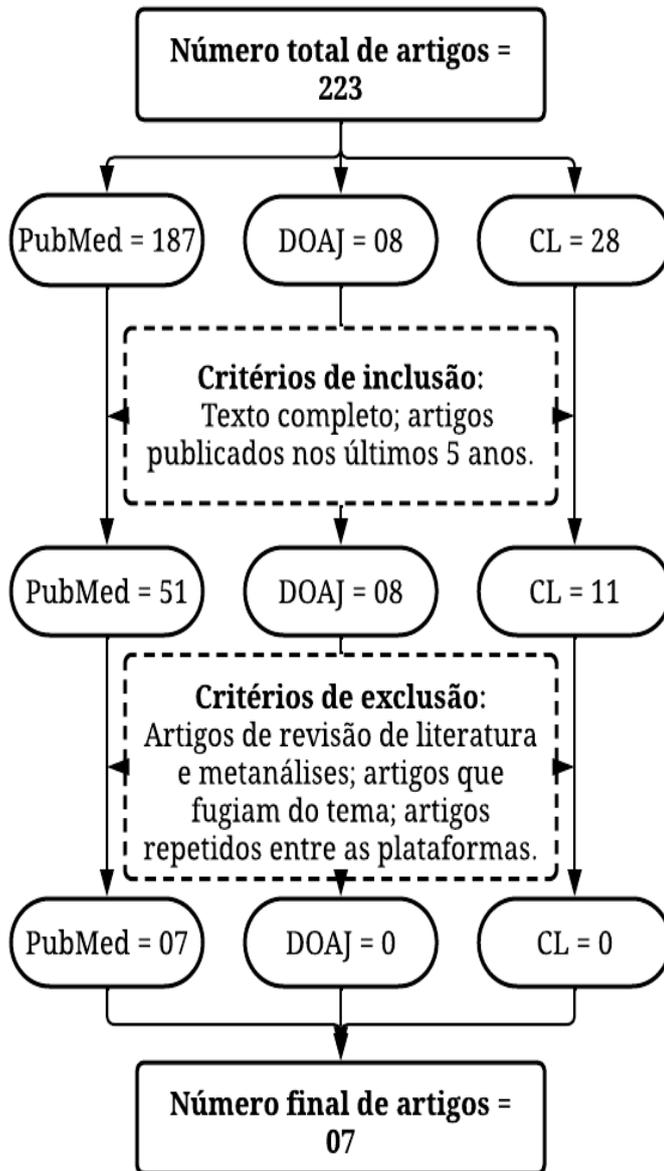
O estudo foi realizado seguindo etapas com base em Pereira, et al. (2018): definição do tema, eleição de parâmetros de elegibilidade; desenho dos limites com base em critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados.¹

A busca dos artigos foi feita utilizando os termos “Strategies”, “Early Diagnosis” e “Bipolar Disorder” além do operador booleano “and”. Os descritores citados foram usados apenas em inglês e foram encontrados no Descritores de Ciências Médicas (DeCS). Foram incluídos artigos originais com o período de publicação entre 2018 e 2023. Artigos do tipo revisão foram excluídos deste estudo.

RESULTADOS

Foram encontrados 223 artigos, estando 187 no PubMed, 08 na DOAJ e 28 na CL. Após a busca resultante nesse montante, critérios de inclusão e exclusão foram aplicados, restando 08 artigos elegíveis a comporem estes resultados. Observe o fluxo de seleção de artigo na **figura 1**.

Figura 1 – fluxograma de seleção de artigos na PubMed, DOAJ e CL.



Fonte: Moreira CN, et al. 2024.

As estratégias para o diagnóstico precoce do Transtorno Bipolar foram: morfometria e girificação, distinção de sintomas prodrômicos, marcadores de massa cinzenta, ressonância nuclear magnética funcional, método CART, assinatura imunoinflamatória e rfMRI dinâmico. Nenhuma estratégia se repetiu entre os estudos analisados. Detalhes sobre as estratégias de diagnóstico precoce de TB e suas principais conclusões estão dispostos no quadro 1.

Quadro 1 – estratégias de diagnóstico precoce de TB e suas principais conclusões.

| Primeiro autor e ano | Amostra | Estratégia diagnóstica precoce | Principais conclusões |
|----------------------|---------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Madeira N, 2020. | 60 | Morfometria e à girificação Nuclear Ressonância Magnética | O aumento do globo pálido está mais associado à esquizofrenia, podendo servir para auxiliar na diferenciação com transtorno bipolar. |
| Kafali HY, 2019. | 121 | Distinção de sintomas prodrômicos | Pacientes com sintomas maníacos subsindrômicos e TDAH estão mais propensos a aflorarem o transtorno do humor. |
| Lin K, 2018. | 156 | Marcadores de massa cinzenta | O volume da substancia cinzenta cerebelar e alterações de massa em região parieto-occipital. |
| Goldman DA, 2022. | 159 | Ressonância magnética funcional | Há aumento da Distribuição de Conectividade Intrínseca nas áreas frontais, gânglios da base e fusiformes à direita. |
| Hu YH, 2020. | 2.820 | Método CART | Foram identificadas cinco variáveis capazes de estratificar o risco de um transtorno depressivo unipolar se converter para bipolar. |
| Poletti S, 2021. | 240 | Assinatura imunoinflamatória | Marcadores inflamatórios como IL-9 e TNF-alfa podem prever o diagnóstico de TBH. |
| Shao J, 2019. | 132 | rfMRI dinâmico | A rede de modo padrão, rede somatomotora e controle cognitivo são úteis para a diferenciação entre transtornos unipolares e bipolares, bem como em seu estadiamento. |

Fonte: Moreira CN, et al. 2024.

DISCUSSÃO

O início do TB geralmente ocorre no início da idade adulta. Estudo internacional com 1.566 pacientes em seis locais utilizando critérios diagnósticos modernos, a idade média de início do TB I foi de 24,3 anos e para o TB II foi de 30,17 anos. Alguns dados indicam que a idade de início caracteriza diferentes subgrupos de pacientes. Num estudo britânico recente com mais de 1.000 participantes com TB I, foram assistidas três distribuições: um grupo com idade média de início de 18,9 anos, outro com idade média de 28,3 anos e um terceiro grupo com idade média de 18,9 anos

sendo a idade média de saída de 43,3 anos⁶. Observou-se que o grupo com menor idade de início apresentava histórico familiar mais forte de transtornos de humor e também alguns marcadores de maior gravidade clínica, como maior taxa de suicídio, suicídio mais veloz, mais episódios de mania, depressão, escores mais elevados e medidas ao longo da vida dos sintomas depressivos.⁷

Em estudo realizado nos Estados Unidos entre 166 pessoas acompanhadas até dois anos após o primeiro episódio maníaco, 40 % tiveram um novo episódio maníaco ou depressivo e 19 % alternaram fases da doença sem recuperação⁶. Da mesma forma, num estudo canadense com 53 participantes que experimentaram um primeiro episódio de mania, mais de metade experimentaram um novo episódio de humor no primeiro ano de acompanhamento e uma idade de início mais precoce foi um preditor significativo de maior reincidência.⁸

A polaridade do primeiro episódio parece desempenhar um papel na previsão do futuro da doença. Ao acompanhar 303 pacientes do primeiro episódio da Europa e dos Estados Unidos durante 2 anos, a polaridade dos 11 episódios do primeiro episódio previu fortemente a prevalência futura da doença. Além disso, um estudo britânico com 553 participantes com TB ocorreu bem caracterizado no primeiro episódio depressivo no início da doença estava associado a uma polaridade predominantemente depressiva e a episódios depressivos mais frequentes e graves.⁹

Em todo o mundo a idade máxima de início de sintomas psicóticos graves, como TB e psicose, ocorre no final da adolescência e início da idade adulta. Não muito tempo atrás, os pesquisadores começaram a identificar características familiares e de doenças que nos ajudam a prever esses diagnósticos. Isto provê uma ferramenta de triagem e permite a identificação precoce de pessoas com alto risco de desenvolver estas doenças, facilitando assim as possibilidades de intervenções clínicas, se necessário.⁸

O transtorno bipolar geralmente se apresenta com natureza flutuante e morbidade associada, de modo que pacientes ambulatoriais e internados permanecem sintomáticos por até 2/3 do período de acompanhamento. Se esse sintoma aparecer na infância, seu desenvolvimento geralmente é mais grave. Apesar de inúmeros estudos e pesquisas, a questão do TB continua apresentando dificuldade em distinguir quais

alterações de humorismo/instabilidade estão no padrão de alterações nas emoções e comportamentos característicos do TB.^{9,10}

Os autores da Avaliação Psiquiátrica da idade Pré-escolar (PONTÍFICE) também cooperaram para distinguir entre sintomas de depressão e autodesorganização em pré-escolares. Estes exibiram que 5 dos 13 sintomas bipolares do DSM-IV eram mais típicos de crianças pré-escolares bipolares (indulgência, grandiosidade, hipertensão, ruminação e hipersexualidade) do que aquelas com transtornos disruptivos (TDAH, TDO e/ou D.C.).¹¹

Estudos sugerem que anormalidades de imagens mentais são típicas de casos clínicos graves de ansiedade e depressão e também podem estar associadas a características fenotípicas de TB e labilidade afetiva. Estudos anteriores examinaram mudanças no processamento relacionado à imagem. Há evidências de prejuízos nas tarefas cognitivas de criação e organização de imagens em pessoas com depressão. e na tarefa de criar imagens em pessoas ansiosas. Eles demonstrar que os pacientes com TB não apresentam anormalidades no estágio cognitivo da imagem, mas apresentam anormalidades na imagem mental-emocional. As imagens negativas parecem mais reais, por isso têm um impacto maior na vida cotidiana. Dados preliminares mostram que futuros pensamentos suicidas são uma preocupação maior em pacientes com esta patologia. Isto é interessante porque tem a maior taxa de suicídio de todas as doenças mentais.^{12,13}

Outra ponto importante é que o TB e a depressão unipolar produzem respostas neurais diferentes a estímulos positivos apenas na depressão. Isto pode refletir tanto a associação entre mania e imagens mentais positivos quanto um déficit de imagens mentais positivos na depressão unipolar. Há evidências crescentes de que a doença progrediu ao longo do tempo. Há quase um século Kraepelin observou que pessoas com tuberculose apresentavam um curso clínico progressivamente pior ao longo do tempo, com períodos mais curtos entre os episódios. Fortes evidências hoje confirmam que as taxas de recorrência aumentam a cada episódio da doença. Este efeito mantém-se mesmo quando são feitos ajustamentos em função das diferenças individuais na vulnerabilidade à recaída.¹⁴

Estudos transversais comprovam que a piora do curso mais precoce da doença está associada a maior disfunção neuropsicológica. Mesmo nos estágios iniciais da

doença a deterioração do funcionamento cognitivo tem impacto significativo no resultado funcional. Consistente com isso, um maior número de episódios de doença que requerem hospitalização leva a um maior grau de comprometimento funcional permanente, mesmo em pacientes eutímicos.¹⁵

Isto tem graves consequências financeiros e sociais para os indivíduos afetados, que são frequentemente despedidos dos seus empregos. Além disso, a diagnóstico tardio associado a um comprometimento cognitivo mais pronunciado, particularmente em pacientes com episódios maníacos recorrentes.¹⁵

A importância do tratamento farmacológico, com destaque para o uso do carbonato de lítio, para estabilizar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, destaca também o papel das intervenções psicoterapêuticas, como a psicoeducação e a terapia cognitivo-comportamental.^{16,17}

A necessidade de apoio familiar e integração social, juntamente com tratamento adequado, como elementos críticos para uma gestão eficaz da TB e prevenção de recaídas e emergências psiquiátricas.¹⁸

Em uma análise abrangente do TB, são assistidas altas taxas de divórcio e celibato entre pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), o que pode ser atribuído crises relacionadas à doença e dificuldades em manter relacionamentos duradouros, bem como ao desemprego devido ao transtorno. Além disso, os pacientes apresentam um nível de escolaridade relativamente elevado, em contraste com estudos anteriores. Uso de drogas, incluindo estabilizadores de humor, antipsicóticos e antidepressivos são usados normalmente.¹⁹

A epidemiologia moderna revela que a TB é um repto em termos de detecção, tratamento e prevenção de incapacidades e atinge 1,5 % da população. Nas últimas décadas, pesquisas epidemiológicas de base populacional têm sido realizadas, fornecendo informações preciosos sobre incidência, fatores de risco, inabilidade social e utilização de serviços de saúde, buscando descrever a fenomenologia da tuberculose. Alguns dos estudos de base populacional mais reconhecidos são aqueles dirigidos pela Captação Epidemiológica do Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (ECA – NIMH), pela pesquisa de Morbidade Psiquiátrica na Reino-Unida (OPCS) e pelo Estudo Multicêntrico Brasileiro de Morbidade Psiquiátrica, pelo National Pesquisa de Comorbidades (NCS).²⁰

Segundo esses estudos, a prevalência da TB é relativamente baixa, independentemente do local onde a pesquisa foi realizada, do modelo de ferramenta diagnóstica utilizada e dos prazos em que se busca estudar a prevalência na população. No entanto, a faixa de diagnóstico do TB se expandiu e as estimativas de prevalência aumentaram para aproximadamente 3-5 % da população. No entanto, estas estimativas ainda precisam de ser confirmadas através de estudos de base populacional. Contudo, considera-se importante a aplicação deste conceito, o que poderá resultar em maior reconhecimento do transtorno intervenções e profilaxia. No campo da enquête sobre TB, esse conceito amplia os critérios diagnósticos para incluir expressões emocionais que ainda não foram adequadas aos critérios do DSM-IV-TR.²⁰

Além das dificuldades associadas à origem da doença a diagnóstico, envolve um processo de investigação e vigilância, e o diagnóstico errado de depressão, por exemplo, pode atrasar a detecção da TB. Esses enganos podem decorrer da prevalência de comorbidades (psiquiátricas ou clínicas), pois a maioria dos pacientes é acometida pela convivência de outras doenças ao longo da vida.²¹

Os fatores com maior probabilidade de confundir o diagnóstico e diferencial dos médicos incluem desinibição, alterações de humor e agitação da mente. Para que a diferenciação seja possível, é importante levar em consideração a fenomenologia do quadro clínico, o aumento da energia e o aparecimento cíclico dos sintomas²². Pesquisas mostram que a frequência e a intensidade dos episódios depressivos, maníacos e hipomaníacos ao longo do tempo causam comprometimento funcional na vida do indivíduo e que existe uma correlação positiva entre esses transtornos e o número de episódios ou internações. Em relação à funcionalidade, os pacientes bipolares introduzem tanto absenteísmo (dias de trabalho perdidos) quanto presenteísmo (dias de trabalho ruins), sendo o primeiro a função mais afetada. Isto demonstra a importância de um diagnóstico correto baseado em apresentações clínicas precoces.²³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O prognóstico é melhor para pacientes diagnosticados com TB quando percebidos em inicial de desenvolvimento em comparação com pacientes diagnosticados com a doença em curso avançado. Dessa forma, foi observado como

estratégias para o diagnóstico precoce do TB a morfometria e girificação, distinção de sintomas prodrômicos, marcadores de massa cinzenta, ressonância nuclear magnética funcional, método CART, assinatura imunoinflamatória e rfMRI dinâmico. Nenhuma estratégia se repetiu entre os estudos analisados. De fato, é importante que haja conscientização a respeito das formas de diagnóstico precoce para possibilitar o tratamento adequado e melhor relação com a patologia dos pacientes acometidos e seus familiares.

REFERÊNCIAS

1. PEREIRA AS, Shitsuka DM, Parreira FJ, Shitsuka R. Metodologia da pesquisa científica [Internet]. Brasil; 2018 [citado 22 de abril de 2023]. Disponível em: <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/15824>
2. MADEIRA N, Duarte JV, Martins R, Costa GN, Macedo A, Castelo-Branco M. Morphometry and gyrification in bipolar disorder and schizophrenia: A comparative MRI study. *Neuroimage Clin.* 2020;26:102220.
3. KAFALI HY, Bildik T, Bora E, Yuncu Z, Erermis HS. Distinguishing prodromal stage of bipolar disorder and early onset schizophrenia spectrum disorders during adolescence. *Psychiatry Res.* 2019;275:315-325.
4. LIN K, Shao R, Geng X, et al. Illness, at-risk and resilience neural markers of early-stage bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2018;238:16-23.
5. GOLDMAN DA, Sankar A, Rich A, et al. A graph theory neuroimaging approach to distinguish the depression of bipolar disorder from major depressive disorder in adolescents and young adults. *J Affect Disord.* 2022;319:15-26.
6. HU YH, Chen K, Chang IC, Shen CC. Critical Predictors for the Early Detection of Conversion From Unipolar Major Depressive Disorder to Bipolar Disorder: Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *JMIR Med Inform.* 2020;8(4):e14278.
7. POLETTI S, Vai B, Mazza MG, et al. A peripheral inflammatory signature discriminates bipolar from unipolar depression: A machine learning approach. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;105:110136.
8. SHAO J, Dai Z, Zhu R, et al. Early identification of bipolar from unipolar depression before manic episode: Evidence from dynamic rfMRI. *Bipolar Disord.* 2019;21(8):774-784.
9. GAZALLE FK, Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Santin A, Kapczinski F. Diagnóstico precoce do Transtorno Bipolar. *Rev Bras Psiquiatr [homepage na Internet]* 2005 [citado em 27 de fevereiro de 2024];27(1):83-84.
10. WAGNER CJP. Transtorno do Humor Bipolar: A Importância do Diagnóstico Precoce na Infância e na Adolescência. *Revista de Psicologia da IMED [homepage na Internet]* 2009 [citado em 27 de fevereiro de 2024];1(1):28-38.

11. FU-I L. Transtorno afetivo bipolar na infância e na adolescência. *Rev Bras Psiquiatr* [página inicial na Internet] 2004 [citado em 27 de fevereiro de 2024];26(suppl 3):22-26.
12. OLIVEIRA ECD. COMPROMETIMENTO NEUROPSICOLÓGICO NO TRANSTORNO BIPOLAR. *REASE* [página inicial na Internet] 2023 [citado em 27 de fevereiro de 2024];9(10):866-883.
13. TEIXEIRA Borges T, Guimarães Cavichini de Rezende M, dos Reis Nunes C. ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM: IMPLICAÇÕES NA ADESÃO AO TRATAMENTO DE PORTADORES DE TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR. *Múltiplos Acessos* [Internet]. 16dez.2016 [citado 27fev.2024];1(1).
14. Lima NNR, Rolim Neto ML. O Transtorno Bipolar do Humor em Pacientes Atendidos em Unidade Básica de Saúde / Transtorno Bipolar em Pacientes da Atenção Primária. *IDonline* [página inicial na Internet] 2019 [citado em 27 de fevereiro de 2024];13(48):796-806.
15. MORAES CD, Silva FMBN, Andrade ÊRD. Diagnóstico e tratamento do transtorno bipolar e TDAH na infância: desafios na prática clínica. *J bras psiquiatr* [página inicial na Internet] 2007 [citado em 27 de fevereiro de 2024];56(suppl 1):19-24.
16. NUNES Noto M, Rios A, Pedrini M, Brietzke E. PRÓDROMOS E ESTADOS DE RISCO PARA TRANSTORNO BIPOLAR: OPORTUNIDADES PARA PREVENÇÃO. | *Brazilian Journal of Psychiatry / Revista Brasileira de Psiquiatria* | EBSCOhost [Homepage on the Internet]. 2016 [cited 2024 Feb 27]; Available from: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/gcd:122762779?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:gc d:122762779>
17. BOARATI MA, Cavalcanti AR, Fu-I L. Uso de quetiapina no transtorno de humor bipolar de início precoce. *Rev psiquiatr Rio Gd Sul* [homepage na Internet] 2006 [citado em 27 de fevereiro de 2024];28(3):346-351.
18. MENEZES SL, Souza MCBDM. Implicações de um grupo de Psicoeducação no cotidiano de portadores de Transtorno Afetivo Bipolar. *Rev esc enferm USP* [homepage na Internet] 2012 [citado em 27 de fevereiro de 2024];46(1):124-131.
19. MENEZES SL, Mello e Souza MCB. Grupo de psicoeducação no transtorno afetivo bipolar: reflexão sobre o modo asilar e o modo psicossocial. *Rev esc enferm USP* [homepage na Internet] 2011 [citado em 27 de fevereiro de 2024];45(4):996-1001.
20. DA Costa RS, Dos Santos DR, Soares MRZ. Intervenção psicológica em grupo para pacientes com diagnóstico de Transtorno Bipolar: uma revisão da literatura. *ctc* [página inicial na Internet] 2016 [citado em 27 de fevereiro de 2024];9(2):225-239.
21. LAFER B, Vallada Filho HP. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. *Rev Bras Psiquiatr* [homepage na Internet] 1999 [citado em 27 de fevereiro de 2024];21(suppl 1):12-17.
22. NERY-Fernandes F, Miranda-Scippa. Comportamento suicida no transtorno afetivo bipolar e características sociodemográficas, clínicas e neuroanatômicas associadas. *Rev psiquiatr clín* [página inicial na Internet] 2013 [citado em 27 de fevereiro de 2024];40(6):220-224.

23. GOMES BC, Lafer B. Psicoterapia em grupo de pacientes com transtorno afetivo bipolar. Rev psiquiatr clín [página inicial na Internet] 2007 [citado em 27 de fevereiro de 2024];34(2):84-89.