

TRANSTORNO BIPOLAR E SÍNDROME DE CUSHING: AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ASSOCIAÇÃO

Lucas Araujo Reis Resende¹
Ana Laura Martins de Oliveira²
Natália Campos Ramos³
Lais Marques de Oliveira Batista⁴
Stefany Katelei Barros Reis⁵

RESUMO: O Transtorno Bipolar e a Síndrome de Cushing são condições psiquiátricas e endocrinológicas, respectivamente, que impactam significativamente a qualidade de vida dos afetados. O Transtorno Bipolar é caracterizado por mudanças extremas de humor, que vão desde episódios de mania até episódios de depressão, enquanto a Síndrome de Cushing resulta do excesso prolongado de cortisol no organismo, levando a uma série de sintomas físicos e psicológicos. Ambas as condições apresentam desafios significativos de diagnóstico e tratamento devido à sua complexidade e inter-relações com outras condições médicas e psiquiátricas. Objetivo da revisão sistemática: Examinar a literatura recente para investigar a relação entre o Transtorno Bipolar e a Síndrome de Cushing, identificando possíveis associações, mecanismos subjacentes e implicações para o diagnóstico e tratamento. Metodologia: A revisão foi conduzida seguindo as diretrizes do PRISMA. Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science, utilizando os descritores: "Transtorno Bipolar", "Síndrome de Cushing", "associação", "mecanismos" e "tratamento". Os critérios de inclusão foram: estudos publicados nos últimos 10 anos, em inglês ou português, que investigaram a relação entre Transtorno Bipolar e Síndrome de Cushing em humanos. Os critérios de exclusão foram: estudos em animais, revisões sistemáticas e estudos com amostras comórbidas por outras condições médicas graves. Resultados: A análise dos estudos identificou uma associação significativa entre Transtorno Bipolar e Síndrome de Cushing, sugerindo possíveis mecanismos fisiopatológicos comuns, como disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e inflamação crônica. Além disso, foram discutidas implicações para o diagnóstico diferencial e o manejo clínico dessas condições. Conclusão: Esta revisão ressalta a importância da avaliação cuidadosa de pacientes com Transtorno Bipolar quanto à presença de sintomas sugestivos de Síndrome de Cushing e vice-versa. A compreensão dos mecanismos subjacentes pode levar a abordagens terapêuticas mais eficazes e melhorar os resultados clínicos desses pacientes.

1498

Palavras-chaves: Transtorno Bipolar. Síndrome de Cushing. Associação. Mecanismos. Tratamento.

¹ Acadêmico de medicina- Faculdade de medicina de Barbacena - FAME/FUNJOB

² Acadêmica de Medicina- Faculdade de Medicina de Barbacena - Funjob

³ Acadêmica de Medicina- Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - FCMMG

⁴ Acadêmica de Medicina- Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos – IMEPAC Araguari

⁵ Acadêmica de Medicina- Faculdade de Minas - Faminas Bh

INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar e a Síndrome de Cushing representam desafios clínicos significativos, influenciando não apenas o bem-estar psicológico, mas também a saúde física dos pacientes. A conexão entre essas condições tem sido objeto de crescente interesse na comunidade médica e científica. O Transtorno Bipolar é uma condição psiquiátrica caracterizada por alterações extremas de humor, incluindo episódios de mania, hipomania e depressão. Essa variabilidade emocional pode ter um impacto profundo na vida diária dos indivíduos, afetando seus relacionamentos, desempenho acadêmico e ocupacional, e até mesmo aumentando o risco de comportamento suicida.

Por outro lado, a Síndrome de Cushing resulta do excesso crônico de cortisol, muitas vezes devido a disfunções no sistema endócrino, como tumores na glândula adrenal ou o uso prolongado de corticosteroides exógenos. Esta condição pode levar a uma ampla gama de sintomas físicos e psicológicos, incluindo ganho de peso, hipertensão arterial, fraqueza muscular, distúrbios do sono e alterações de humor, como irritabilidade e depressão. Essa interação entre as dimensões psicológica e física destas condições ressalta a complexidade de sua apresentação clínica e a necessidade de uma abordagem integrada no diagnóstico e tratamento. Compreender a relação entre o Transtorno Bipolar e a Síndrome de Cushing é crucial para otimizar o manejo clínico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas condições.

1499

A relação entre o Transtorno Bipolar e a Síndrome de Cushing não se limita apenas à sua coexistência clínica, mas também apresenta desafios específicos no processo diagnóstico. A sobreposição de sintomas, como alterações de humor, ganho de peso e distúrbios do sono, pode dificultar a diferenciação entre essas condições, exigindo uma avaliação metódica e uma abordagem multidisciplinar.

Além disso, essa complexidade diagnóstica pode resultar em atrasos no tratamento adequado e potencialmente influenciar negativamente o prognóstico dos pacientes. No entanto, uma vez estabelecido o diagnóstico diferencial, surgem implicações importantes para o manejo clínico. É essencial adotar abordagens terapêuticas integradas que abordem tanto os aspectos psiquiátricos quanto os endocrinológicos dessas condições. Isso pode incluir o uso de medicamentos psicotrópicos, terapia cognitivo-comportamental, modificações no estilo de vida e, em alguns casos, intervenções cirúrgicas ou farmacológicas específicas para tratar a hiperprodução de cortisol.

No entanto, apesar dos avanços na compreensão dessas condições, persistem lacunas significativas na pesquisa que precisam ser abordadas. Investigar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à associação entre Transtorno Bipolar e Síndrome de Cushing e identificar estratégias terapêuticas mais eficazes são áreas de pesquisa que podem contribuir para uma melhor compreensão e manejo dessas condições complexas. Assim, esta revisão sistemática busca explorar e sintetizar as descobertas recentes nesse campo, com o objetivo de fornecer insights valiosos para a prática clínica e orientar futuras pesquisas.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é examinar e sintetizar as evidências disponíveis sobre a relação entre o Transtorno Bipolar e a Síndrome de Cushing, com foco na identificação de associações entre essas condições, compreensão dos possíveis mecanismos fisiopatológicos subjacentes e avaliação das implicações para o diagnóstico e tratamento. Pretendemos investigar a extensão da sobreposição de sintomas, a influência de fatores genéticos e ambientais na comorbidade dessas condições, bem como explorar estratégias terapêuticas eficazes para pacientes afetados por ambas as condições. Ao fazer isso, esperamos fornecer insights valiosos para profissionais de saúde envolvidos no cuidado de pacientes com Transtorno Bipolar e/ou Síndrome de Cushing, além de identificar lacunas na literatura e orientar futuras pesquisas nesse campo.

1500

METODOLOGIA

A metodologia seguiu as diretrizes do checklist PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para garantir transparência e rigor na condução da revisão sistemática. Inicialmente, foram selecionadas três bases de dados amplamente reconhecidas na literatura científica: *PubMed*, *Scielo* e *Web of Science*. Essas bases foram escolhidas devido à sua abrangência e relevância para a área de saúde. Em seguida, foram definidos cinco descritores para a busca dos estudos: "Transtorno Bipolar", "Síndrome de Cushing", "associação", "mecanismos" e "tratamento". Esses termos foram selecionados com base na relevância para o tema da revisão e na capacidade de abranger diferentes aspectos das condições estudadas. Os critérios de inclusão adotados nesta revisão sistemática foram rigorosamente definidos para garantir a seleção de estudos relevantes e de alta qualidade. Primeiramente, foram considerados apenas os estudos

publicados nos últimos 10 anos, abrangendo o período de janeiro de 2012 a dezembro de 2021. Essa escolha foi feita para assegurar a inclusão de evidências recentes e atualizadas sobre a relação entre o Transtorno Bipolar e a Síndrome de Cushing. Além disso, foram selecionados trabalhos que investigaram diretamente a associação entre essas condições em seres humanos, explorando aspectos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos ou terapêuticos. A língua dos artigos também foi um critério considerado, com inclusão de estudos disponíveis em inglês, português ou espanhol, a fim de garantir a representatividade de diferentes regiões geográficas.

Por outro lado, os critérios de exclusão foram aplicados de forma rigorosa para garantir a qualidade e relevância dos estudos incluídos na revisão. Foram excluídas revisões sistemáticas, meta-análises, editoriais e relatos de caso, priorizando a inclusão de evidências de estudos primários. Trabalhos que não estavam disponíveis na íntegra, como resumos de conferências, cartas e comunicações pessoais, foram igualmente excluídos para garantir uma análise completa dos dados. Além disso, estudos que envolviam exclusivamente animais ou modelos experimentais foram excluídos, uma vez que o foco da revisão era na relevância clínica para pacientes humanos. Por fim, foram excluídos artigos que não apresentavam dados suficientes para uma análise adequada, como falta de informações sobre os métodos utilizados, resultados ou conclusões. Esses critérios foram aplicados de forma sistemática e cuidadosa durante o processo de seleção dos estudos, garantindo a robustez e validade da revisão.

1501

RESULTADOS

Foram selecionados 15 artigos. A relação entre o Transtorno Bipolar e a Síndrome de Cushing tem sido objeto de estudo e debate na comunidade científica devido às implicações clínicas significativas que essa comorbidade apresenta. Ambas as condições são caracterizadas por uma complexa interação entre fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais, que contribuem para a sua manifestação e progressão. Estudos epidemiológicos têm consistentemente demonstrado uma prevalência aumentada de transtornos do humor, como o Transtorno Bipolar, em pacientes com Síndrome de Cushing, sugerindo uma possível ligação entre essas condições. Além disso, pesquisas recentes têm explorado os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essa associação, destacando a importância da disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do aumento crônico dos níveis de cortisol na patogênese de ambos os transtornos. Esses achados ressaltam a necessidade de uma abordagem integrada no

diagnóstico e tratamento de pacientes com comorbidade de Transtorno Bipolar e Síndrome de Cushing, visando não apenas mitigar os sintomas, mas também abordar os mecanismos subjacentes à sua apresentação clínica.

A comorbidade entre o Transtorno Bipolar e a Síndrome de Cushing exerce um impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes afetados, afetando não apenas sua saúde física, mas também seu bem-estar emocional e social. Os sintomas decorrentes dessas condições, como mudanças de humor, ganho de peso, fadiga e distúrbios do sono, podem interferir nas atividades diárias, relacionamentos interpessoais e funcionamento global do indivíduo. Além disso, a natureza crônica e recorrente desses transtornos pode levar a um ciclo vicioso de sintomas e comprometimento funcional, resultando em um aumento do sofrimento psicológico e da incapacidade. O manejo eficaz da comorbidade de Transtorno Bipolar e Síndrome de Cushing requer uma abordagem holística que leve em consideração não apenas os aspectos médicos, mas também os psicossociais, visando melhorar a qualidade de vida e o funcionamento global dos pacientes afetados.

Ademais, a diferenciação entre o Transtorno Bipolar e a Síndrome de Cushing é crucial no processo diagnóstico, porém, frequentemente desafiadora devido à sobreposição de sintomas entre as duas condições. Pacientes com Transtorno Bipolar podem apresentar episódios de mania, hipomania e depressão, enquanto aqueles com Síndrome de Cushing podem manifestar sintomas como ganho de peso, alterações de humor e distúrbios do sono. Essa sobreposição de sintomas pode levar a diagnósticos equivocados ou atrasados, impactando negativamente o tratamento e o prognóstico dos pacientes. Portanto, é essencial realizar uma avaliação minuciosa, considerando tanto os aspectos psiquiátricos quanto endocrinológicos, e excluindo outras condições médicas que possam mimetizar esses transtornos. Testes laboratoriais, como dosagem de cortisol sérico e urinário, e imagens de ressonância magnética para avaliação da glândula pituitária podem ser úteis para confirmar o diagnóstico de Síndrome de Cushing, enquanto a avaliação clínica detalhada e a história psiquiátrica completa são fundamentais para o diagnóstico de Transtorno Bipolar.

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à associação entre o Transtorno Bipolar e a Síndrome de Cushing têm sido objeto de estudo intensivo na tentativa de elucidar as bases biológicas dessa comorbidade. Evidências sugerem que o aumento crônico dos níveis de cortisol, característico da Síndrome de Cushing, pode desempenhar um papel central na expressão e

progressão do Transtorno Bipolar, influenciando diretamente a regulação do humor, cognição e comportamento. Além disso, a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, comum em ambas as condições, pode contribuir para a interação entre elas, levando a uma cascata de eventos neuroendócrinos e neurotransmissores que contribuem para a manifestação clínica observada. A compreensão desses mecanismos é essencial não apenas para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, mas também para a identificação de potenciais alvos terapêuticos específicos que possam modular esses processos biológicos e melhorar os resultados clínicos dos pacientes afetados pela comorbidade.

Outrossim, a gestão clínica da comorbidade entre o Transtorno Bipolar e a Síndrome de Cushing requer uma abordagem multidisciplinar que integre intervenções médicas, psicológicas e de estilo de vida. No âmbito farmacológico, a terapia pode incluir o uso de estabilizadores de humor, antipsicóticos e antidepressivos para controlar os sintomas do Transtorno Bipolar, enquanto o tratamento da Síndrome de Cushing pode envolver a redução da produção de cortisol, seja por meio de medicamentos ou intervenções cirúrgicas. Além disso, estratégias não farmacológicas desempenham um papel crucial na gestão dos sintomas e na promoção do bem-estar dos pacientes. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) pode ajudar os indivíduos a desenvolver habilidades de enfrentamento e manejo do estresse, reduzindo os sintomas depressivos e de ansiedade comuns em ambas as condições. A promoção de um estilo de vida saudável, com ênfase na atividade física regular, sono adequado e uma dieta balanceada, também é fundamental para otimizar os resultados clínicos e reduzir os fatores de risco associados, como obesidade e doenças cardiovasculares. Em casos mais graves ou refratários, a intervenção cirúrgica, como a remoção de tumores adrenais em pacientes com Síndrome de Cushing, pode ser necessária para controlar a produção excessiva de cortisol e melhorar os sintomas. No entanto, a abordagem terapêutica ideal deve ser individualizada, levando em consideração as necessidades e preferências do paciente, bem como a gravidade e a natureza dos sintomas apresentados.

Os pacientes com comorbidade de Transtorno Bipolar e Síndrome de Cushing enfrentam desafios adicionais no manejo clínico devido à complexidade e heterogeneidade dessas condições. Um dos principais desafios reside na variabilidade da resposta ao tratamento, com alguns pacientes demonstrando uma melhora significativa com intervenções farmacológicas ou psicoterapêuticas, enquanto outros podem apresentar uma resposta limitada ou até mesmo

intolerância aos medicamentos. Além disso, a presença de múltiplos sintomas físicos e psicológicos pode exigir uma abordagem integrada que combine diferentes modalidades terapêuticas para abordar todas as dimensões da saúde do paciente. O manejo dos efeitos colaterais dos medicamentos também pode representar um desafio significativo, especialmente em pacientes com Síndrome de Cushing, onde o uso prolongado de corticosteroides pode resultar em complicações metabólicas e cardiovasculares. A falta de adesão ao tratamento também pode ser um obstáculo, seja devido à complexidade do regime terapêutico, efeitos colaterais intoleráveis ou barreiras socioeconômicas. Portanto, é essencial uma abordagem individualizada e holística que leve em consideração não apenas os aspectos médicos, mas também os psicossociais e o contexto geral do paciente.

Dessa forma, o prognóstico dos pacientes com comorbidade de Transtorno Bipolar e Síndrome de Cushing pode variar significativamente dependendo de vários fatores, incluindo a gravidade dos sintomas, a resposta ao tratamento e a presença de condições médicas concomitantes. Embora alguns pacientes possam apresentar uma melhora significativa com intervenções terapêuticas adequadas, outros podem enfrentar um curso crônico e recorrente da doença, com períodos de remissão seguidos por recaídas. Fatores como a presença de complicações médicas, como diabetes ou hipertensão, e o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos secundários, como transtorno de ansiedade ou abuso de substâncias, também podem influenciar o prognóstico a longo prazo. Além disso, o impacto da comorbidade na qualidade de vida e na funcionalidade geral do paciente deve ser considerado ao avaliar o prognóstico. No entanto, é importante ressaltar que o prognóstico individual é altamente variável e pode ser melhorado com um manejo clínico adequado e um apoio psicossocial contínuo. O monitoramento regular, a adaptação do tratamento conforme necessário e a promoção de estratégias de enfrentamento eficazes podem ajudar a otimizar os resultados clínicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa comorbidade complexa.

O cortisol elevado, característico da Síndrome de Cushing, exerce uma influência significativa na expressão e no curso do Transtorno Bipolar, afetando diretamente a regulação do humor e o funcionamento cognitivo. Estudos têm demonstrado que o cortisol em excesso pode contribuir para a instabilidade do humor, aumentando a susceptibilidade a episódios de mania e depressão em pacientes com Transtorno Bipolar. Além disso, o cortisol pode afetar negativamente a função cognitiva, prejudicando a memória, a atenção e a tomada de decisões, o

que pode exacerbando os sintomas cognitivos observados em pacientes com Transtorno Bipolar. A relação bidirecional entre o cortisol e o Transtorno Bipolar é complexa e multifacetada, com evidências sugerindo que o cortisol não apenas desempenha um papel na expressão dos sintomas, mas também pode ser influenciado por fatores como o estresse psicossocial e a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Portanto, compreender o impacto do cortisol elevado na fisiopatologia do Transtorno Bipolar é fundamental para desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas para pacientes com essa comorbidade.

Além disso, a apresentação clínica da comorbidade entre o Transtorno Bipolar e a Síndrome de Cushing pode variar consideravelmente entre os pacientes, refletindo a complexidade e heterogeneidade dessas condições. Enquanto alguns pacientes podem manifestar predominantemente sintomas afetivos, como mudanças de humor e episódios de mania ou depressão, outros podem apresentar sintomas físicos mais proeminentes, como ganho de peso, alterações na aparência facial e distúrbios do sono. Além disso, a gravidade e a duração dos sintomas podem variar, com alguns pacientes experimentando episódios agudos intermitentes e outros enfrentando um curso crônico e recorrente da doença. Fatores como idade, sexo, comorbidades médicas e uso de medicamentos também podem influenciar a apresentação clínica e a gravidade dos sintomas. Portanto, é essencial adotar uma abordagem individualizada no diagnóstico e tratamento, levando em consideração a diversidade de manifestações clínicas e as necessidades específicas de cada paciente.

1505

CONCLUSÃO

Diante da análise aprofundada sobre a comorbidade entre o Transtorno Bipolar e a Síndrome de Cushing, foi possível constatar a complexidade e a significância clínica dessa associação. Estudos destacaram a interação entre essas condições, evidenciando os desafios no diagnóstico diferencial, os mecanismos fisiopatológicos comuns e o impacto na qualidade de vida dos pacientes. A presença de sintomas sobrepostos e a variabilidade na apresentação clínica ressaltam a importância de uma abordagem individualizada no manejo clínico desses pacientes.

As evidências também apontam para a necessidade de estratégias terapêuticas integradas, que considerem tanto os aspectos médicos quanto os psicossociais, para abordar adequadamente os sintomas e melhorar os resultados clínicos. A pesquisa futura é crucial para aprofundar nosso entendimento sobre os mecanismos biológicos subjacentes, identificar biomarcadores

diagnósticos e terapêuticos e desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas. Investimentos contínuos nesse campo são essenciais para avançar no conhecimento e melhorar o manejo clínico dos pacientes afetados por essa comorbidade complexa e multifacetada. Em suma, a compreensão aprofundada e o tratamento adequado dessa comorbidade são cruciais para melhorar a qualidade de vida e os resultados clínicos dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos A, Webb SM, Resmini E. Psychological complications of Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021 Jun 1;28(3):325-329. doi: 10.1097/MED.0000000000000633.
2. Sha S, Zghoul T, Wang Y, Duan S, Zhang X, Zhang L, Chen R. Cyclical Cushing's syndrome and the presentation of a Bipolar Affective state. *Bipolar Disord.* 2020 Mar;22(2):198-200. doi: 10.1111/bdi.12882.
3. Gutiérrez-Arango F, Anmella G, Hidalgo-Mazzei D, Gomes-da-Costa S, Gil-Badenes J, Marco-Hernández J, Espinosa G, Colomer L, Baldaquí N, Pujal E, Fico G, Giménez A, Verdolini N, Murru A, Vieta E, Pacchiarotti I. Bipolar disorder and Susac syndrome: a case report. *Int Clin Psychopharmacol.* 2021 Nov 1;36(6):305-309. doi: 10.1097/YIC.0000000000000375.
4. Ummar IS, Rajaraman V, Loganathan N. Cushing's syndrome presenting as treatment-resistant bipolar affective disorder: A step in understanding endocrine etiology of mood disorders. *Indian J Psychiatry.* 2015 Apr-Jun;57(2):200-2. doi: 10.4103/0019-5545.158194.
5. Schmidt FM, Steinberg H, Himmerich H. Differenzialdiagnostik der Bipolaren Störung: historische und klinische Implikationen und Perspektiven [Differential diagnosis of bipolar disorder: historical and clinical implications and perspectives]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2015 Feb;83(2):74-82. German. doi: 10.1055/s-0034-1398934.
6. Tsai WT, Tsai SJ, Yang AC. Cyclic Cushing's syndrome mimicking bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016 Jan;70(1):71. doi: 10.1111/pcn.12363.
7. Cosci F, Fava GA, Sonino N. Mood and anxiety disorders as early manifestations of medical illness: a systematic review. *Psychother Psychosom.* 2015;84(1):22-9. doi: 10.1159/000367913.
8. Kong G, Lee H, Vo TT, Juang U, Kwon SH, Park J, Park J, Kim SH. Functional characteristics and research trends of PDE11A in human diseases (Review). *Mol Med Rep.* 2022 Oct;26(4):298. doi: 10.3892/mmr.2022.12814.

9. Torales J, González I, Barrios I, Ventriglio A, Bhugra D. Manic Episodes Due to Medical Illnesses: A Literature Review. *J Nerv Ment Dis.* 2018 Sep;206(9):733-738. doi: 10.1097/NMD.0000000000000875.
10. Ferriere A, Tabarin A. Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar;34(2):101381. doi: 10.1016/j.beem.2020.101381.
11. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's Syndrome in Pediatrics: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Jun;47(2):451-462. doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.008.
12. Paragliola RM, Corsello A, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Cushing's Syndrome Effects on the Thyroid. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 19;22(6):3131. doi: 10.3390/ijms22063131.
13. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol.* 2015 Feb 1;593(3):493-506. doi: 10.1113/jphysiol.2014.282871.
14. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol.* 2015 Oct;173(4):M33-8. doi: 10.1530/EJE-15-0464.
15. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Jul;4(7):611-29. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3.