

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7981>

A jornada do paciente com transtorno bipolar: do diagnóstico até o tratamento adequado

Dra. Laura Santos Silva¹, Profa. Dra. Alexandrina Meleiro²

A visão da psicóloga

Dra. Laura Santos Silva A visão da psicóloga - CRP 06/149880

O transtorno bipolar (TB) atinge aproximadamente 30 milhões de pessoas em todo o mundo e representa uma das condições que causa mais incapacidade no trabalho¹. Trata-se de uma doença crônica caracterizada por alterações sentimentais, comportamentais e dos pensamentos².

O adoecimento como acontecimento imprevisto pode trazer à tona incertezas, angústias e desorganizar a vida do indivíduo. Para os pacientes com TB, as dificuldades se apresentam antes do diagnóstico, uma vez que é um transtorno que afeta as relações intrafamiliares, interpessoais e comunitárias³. Compreende uma série de sinais e sintomas que dificultam a execução de tarefas, o desempenho no trabalho e nos estudos, gerando entraves e preconceitos na sociedade e até dentro da própria família⁴.

Ainda que o TB seja caracterizado pelos sintomas de mania e/ou hipomania, a depressão é geralmente o quadro mais comum e persistente. Na busca pelo diagnóstico, uma quantidade significativa de pacientes procura assistência com queixas depressivas e recebem o diagnóstico de depressão unipolar. Nesse contexto, estima-se que cerca de 70% dos indivíduos com TB receberam diagnósticos incorretos e são submetidos a tratamentos inadequados², realidade que revela a importância de uma avaliação completa e de um diagnóstico preciso. Outro agravante é que, em muitos casos, a eficácia da abordagem também está relacionada à intervenção precoce, tornando fundamental o início do tratamento o mais rápido possível¹.

¹ Psicóloga pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP).

Especialista em Psicologia da Saúde pelo programa de Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência (Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP).

Possui experiência na atenção primária, secundária e terciária, nas áreas do pronto-socorro, cuidados paliativos, UTI geral e neurologia, cardiologia e saúde mental. Atua como psicóloga clínica em consultório particular.

² Doutora em Medicina pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP.

Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria – ABP.

Vice-presidente da Comissão de Atenção à Saúde Mental do Médico – ABP.

Vice-presidente da Associação Brasileira de Estudo e Prevenção de Suicídio – ABP.

Membro do Conselho Científico da Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Transtornos Afetivos - ABRATA - www.abrata.org.br

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Santos Silva L, Meleiro A. A jornada do paciente com transtorno bipolar: do diagnóstico até o tratamento adequado. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl 1): S47-S54.

Além da alteração de humor, que é marcante, o TB pode provocar mudanças como dificuldade de concentração, lapsos de memória, sonolência e avoção. Essa condição gera problemas na vida pessoal e exige períodos de afastamento para a manutenção do quadro clínico, o que dificulta a continuidade dos estudos e a permanência no mercado de trabalho⁵.

Nesse cenário, torna-se fundamental uma rede de suportes social e familiar que ajude a sustentar esses desafios. A família, independentemente das múltiplas formas e características que possa assumir, representa um dos eixos organizadores da vida do ser humano, pois é nela que ele desenvolve suas crenças e valores a respeito do mundo e dele mesmo. Nesse sentido, os vínculos familiares representam importante pilar no tratamento de tais pacientes⁵.

Quando negativos ou ausentes, o suporte familiar e o apoio social podem ser considerados obstáculos à adesão ao tratamento. Importante ressaltar que tal aderência à abordagem proposta é um fenômeno multidimensional e, portanto, também está atrelada à assistência no serviço de saúde, a fatores socioeconômicos e à terapêutica proposta⁵.

A presença de suporte pode ser de grande auxílio nessa trajetória, porém a vivência do indivíduo com TB é atravessada por sofrimento e estigma. Ao longo da história, as pessoas com transtornos mentais foram vistas pela sociedade como anormais, fora da realidade, agressivas e perigosas, sendo por muito tempo isoladas em hospitais psiquiátricos. Assim, a manutenção dessa perspectiva contribui para que tais pacientes tenham seu sofrimento deslegitimado e sejam taxados pelo viés do estigma e do preconceito⁶.

Além das experiências de preconceito em diferentes aspectos da vida, essas situações também estão presentes nos equipamentos de saúde e na

assistência psiquiátrica, inclusive pelos próprios profissionais que muitas vezes se mostram despreparados^{6,8}. Essas vivências podem aparecer em forma de exclusão, discriminação e privação de oportunidades, associadas ao sentimento de inferioridade e vergonha. Importante pontuar que essas experiências são carregadas de intenso sofrimento e podem agravar o quadro psicopatológico do paciente, resultando em dificuldades de adesão ao tratamento e até recusa a ele⁶.

O cuidado da pessoa com transtorno mental é uma tarefa complexa e exige o acompanhamento de uma equipe multiprofissional. Nessa caminhada, faz-se necessário um tratamento conjunto entre terapia medicamentosa e psicoterapia para resultados mais eficazes para o paciente. O trabalho da psicologia, a partir da escuta qualificada e do acolhimento, pode auxiliar o paciente a lidar com as dificuldades decorrentes do tratamento, contribuindo para uma melhor qualidade de vida e até mesmo para a redução do uso de medicações. Além disso, o acompanhamento psicológico pode auxiliar a família nos cuidados, diminuindo os preconceitos e as resistências ao tratamento⁷.

A visão da psiquiatra

Profa. Dra. Alexandrina Meleiro - CRM/SP: 36.139 RQE: 51.805

Introdução

O transtorno bipolar (TB) é uma doença mental de elevado impacto no indivíduo, na família e na sociedade. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), ele é considerado uma das principais causas de incapacidade em jovens ao redor do mundo. Caracteriza-se pela alternância de episódios de humor depressivo e maníaco (eufórico ou irritável) com períodos de humor relativamente inalterado (eutímia)¹. Além do humor, esses episódios podem afetar para mais ou

para menos o sono e o apetite, o nível de energia, a atividade psicomotora e o processamento das informações sobre si mesmo e o ambiente.

Quanto às causas, trata-se de doença multifatorial e de alta herdabilidade². As pesquisas acerca dos fatores envolvidos em sua gênese têm mostrado potenciais mecanismos biológicos subjacentes às causas, à expressão clínica e à resposta ao tratamento. A multiplicidade de sistemas e influências envolvidos faz com que, a despeito do crescimento das pesquisas na fisiopatologia do TB, entender a neurobiologia da doença e oferecer tratamento satisfatório continuam como desafios para a medicina³. Tornou-se evidente que, além da sua característica cíclica, o TB apresenta progressão ao longo do tempo em relação à apresentação clínica, à resposta ao tratamento, à neurobiologia e à incapacidade funcional.

Dificuldade diagnóstica

Os episódios de depressão no TB são muito semelhantes aos encontrados no transtorno depressivo maior, também chamado de “depressão unipolar”. Na presença de um paciente deprimido, pode ser difícil determinar se o caso é de depressão bipolar ou unipolar¹. Clinicamente, esse é um problema comum dada a própria história natural do TB, que geralmente tem início com depressão. Na maioria dos casos, os portadores de TB experimentam vários episódios de depressão antes do desenvolvimento da mania/hipomania e, para a maioria deles, há predominância de episódios depressivos ao longo do curso longitudinal da doença. Mais ainda, os sintomas depressivos tendem a permanecer em intensidades mais leves (subsindrômicos) nas fases de remissão da doença e, mesmo assim, podem comprometer a qualidade de vida (QV), prejudicar a funcionalidade e aumentar o risco de recaídas e recorrências dos episódios de manias/hipomanias e depressões⁴.

As características mais associadas com as depressões bipolares que com as unipolares são: idade de início precoce da doença, recorrência, início no pós-parto, duração breve de episódios depressivos, sintomas atípicos, psicose, depressão mista, depressão anérgica, irritabilidade/ataques de raiva e personalidade hipertímica^{4,5}.

A diferenciação entre as depressões bipolares e as unipolares tem implicações muito importantes para o manejo clínico e o prognóstico dos pacientes. O uso de antidepressivos (ADs) isolados, sem a concomitância de estabilizadores do humor (EHs), não só tem pouca eficácia na depressão bipolar como pode induzir episódios maníacos, estados mistos e piorar a doença bipolar em longo prazo⁴.

Além disso, cerca de 76,5% das pessoas com o diagnóstico da doença também apresentam outras comorbidades ao longo da vida, destacando-se os transtornos de ansiedade (62,9%), comportamentais (44,8%) e os relacionados ao abuso de substâncias (36,6%)⁶. Isso também pode dificultar o diagnóstico de transtorno bipolar.

Muitos pacientes passam por clínicos gerais, unidades de saúde, pronto-socorro, diversas especialidades médicas e, também, psiquiatras até ter de fato seu diagnóstico de transtorno bipolar confirmado. Pode levar uma média de dez anos para que se chegue ao diagnóstico correto^{7,8}.

Barreiras que os pacientes com TB enfrentam

As dificuldades se apresentam antes do diagnóstico, uma vez que é um transtorno que afeta todas as relações familiares, interpessoais, escolares e laborais. Os sinais e sintomas dificultam a execução de tarefas e o desempenho no trabalho e nos estudos, gerando entraves e preconceitos na sociedade e até na própria família⁹.

Devem ser destacados o estigma associado com a doença mental, a relutância em procurar ajuda médica para as condições psiquiátricas, o incremento da consciência pública, a aceitação das causas e os reconhecimentos de sintomas e do tratamento do TB. É fundamental enfatizar que existe tratamento acessível e fácil de ser compreendido⁹.

O prejuízo funcional que acompanha a progressão dessa doença tem sido negligenciado, e seu curso longitudinal e a necessidade de promover a recuperação funcional, em muitos casos, não são apreciados pelos consensos de tratamento disponíveis, que se concentram principalmente na estabilização dos episódios de humor e na prevenção de recaídas³.

Segundo Duffy et al.¹⁰, os indivíduos com diagnóstico de TB seguiam uma sequência previsível de sintomas prodrômicos. A maioria das crianças pré-mórbidas desenvolvia transtorno do sono e sintomas de ansiedade que evoluíam para sintomas depressivos subsindrômicos e sensibilidade ao estresse aumentada durante a puberdade. Posteriormente, no período da adolescência, esses indivíduos desenvolviam episódios depressivos maiores e, cerca de 3 anos mais tarde, a conversão para TB ocorria com o aparecimento de episódios maníacos e hipomaníacos.

Contudo, após o diagnóstico do TB, sabe-se que seu curso é extremamente variável. Um estudo a partir da aplicação de análise de classe latente identificou dois subtipos de pacientes bipolares: um com “bom” funcionamento e outro com “mau” funcionamento¹¹. Parece que um subgrupo de pacientes poderá desenvolver um prognóstico pernicioso³. Os fatores de risco para esse declínio clínico seriam o número de episódios de humor prévios, o trauma e as comorbidades.

Tratamento do transtorno bipolar

Como o TB é uma doença crônica e recorrente, o tratamento deve enfatizar a remissão sintomatológica e as prevenções de recaídas (piora do episódio vigente) e de recorrências (aparecimento de novos episódios), com redução dos déficits cognitivos e, conseqüentemente, boa recuperação funcional^{12,13}.

Além disso, é importante diminuir os impactos sociais e pessoais, parâmetros que influenciam muito a qualidade de vida (QV), que é um indicador de eficácia das abordagens terapêuticas em geral¹³.

O tratamento do TB envolve as terapias biológicas (farmacológicas e não farmacológicas) e as intervenções psicossociais, como as psicoterapias e a psicoeducação. A psicofarmacoterapia baseia-se principalmente nos usos de EHs, representados pelo carbonato de lítio, de alguns anticonvulsivantes e dos antipsicóticos atípicos (AAs), que são escolhidos de acordo com a apresentação clínica e a resposta prévia de cada paciente, se houver. Os ADs podem ser utilizados, porém apenas em combinação com EH ou AA nos episódios agudos de depressão, assim como em alguns casos na fase de manutenção, principalmente naqueles pacientes em que há predomínio da polaridade negativa, nos quais os episódios de depressão representam pelo menos $\frac{3}{4}$ das ocorrências totais apresentadas, com a cautela de monitorar o risco de virada para mania/hipomania¹².

De acordo com o protocolo de tratamento canadense, feito em colaboração com a Associação Internacional de Transtorno Bipolar (ISBD) e o Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments,¹³ o lítio é recomendado como primeira linha de tratamento em todas as fases do transtorno bipolar (mania, depressão bipolar tipo I e tipo II, além de manutenção).

Por que usar o lítio no transtorno bipolar?

Em todas as fases do TB o carbonato de lítio consta como tratamento de primeira linha. A eficácia do lítio para a abordagem da mania foi descrita pela primeira vez em 1949 por Jonh Cade¹⁴. Apesar de sua grande utilização na Europa na década de 1960, somente em 1970 o FDA (Federal Drug Administration), órgão regulador dos Estados Unidos, aprovou seu uso para tratamento da mania nos EUA. Estudos demonstraram que 80% dos pacientes com mania respondem ao tratamento com lítio, com superioridade desse fármaco na remissão dos sintomas ao final do tratamento, embora os AAs controlem mais rápido a agitação de tais indivíduos¹⁵.

O lítio é considerado uma medicação de primeira linha para o tratamento agudo e em longo prazo do transtorno bipolar devido às suas propriedades antimaniacas, antidepressivas, antissuicidas e profiláticas bem documentadas, promovendo o tratamento adjunto da depressão maior¹³.

Embora todos os mecanismos potenciais subjacentes às propriedades estabilizadoras do estado do lítio ainda não tenham sido completamente esclarecidos, um crescente número de evidências tem sugerido os potenciais benefícios desse fármaco na neuroproteção e na neuroplasticidade¹⁶.

Em 2013, Malhi et al. apontaram ainda para o importante efeito neuroprotetor do carbonato de lítio, que proporciona maiores proliferação, diferenciação, crescimento e regeneração neuronais¹⁷.

Como neuroprotetor, o lítio favorece a interrupção ou a diminuição da progressão de atrofia ou morte neuronal provocada pelos processos psicopatológicos tanto na depressão quanto na mania. Há o aumento do volume de substância

cinzenta durante o tratamento com lítio, bem como relação desse achado com a melhora clínica¹⁷.

Segundo Lyoo et al., o carbonato de lítio aumenta o volume da substância cinzenta, enquanto o ácido valproico não provoca nenhuma alteração nesse sentido¹⁸. Entretanto, na melhora clínica, não houve diferença entre os dois fármacos. Há redução de fatores neurotróficos derivados do cérebro (brain-derived neurotrophic fator – BDNF) no hipocampo de pacientes deprimidos. O estresse crônico reduz a expressão de BDNF no hipocampo¹⁷. Ocorrem alterações no tamanho do hipocampo pela diminuição de BDNF e, como consequência, há uma cascata de reações. A neurogênese parece ser a via final comum dos tratamentos já existentes e, inclusive, daqueles do futuro.

Comentário da especialista

O diagnóstico precoce e o controle adequado do TB ainda são desafios. Comparado com o transtorno depressivo maior, o TB é mais complexo e difícil de tratar. Além de ser bastante heterogêneo em suas manifestações clínicas, ele apresenta alta comorbidade com outras doenças mentais, o que dificulta ainda mais seu reconhecimento. No tratamento, a polifarmácia é o panorama mais comum, com destaque para o carbonato de lítio como padrão-ouro de estabilizador de humor no TB. Não há evidências de que as psicoterapias em monoterapia sejam eficazes, por isso elas devem ser indicadas em associação aos psicofármacos, principalmente durante a fase de manutenção do tratamento.

Transtornos psiquiátricos epidemiologia e atenção primária em saúde

Os transtornos psiquiátricos apresentam altas taxas de prevalência na população geral, com demanda significativa no atendimento primário.

Estima-se que entre 25% e 30% dos atendimentos primários ambulatoriais estejam relacionados a esses transtornos¹.

Um estudo brasileiro da década de 1990 mostrou prevalência, avaliada por questionário, variando de 31% a 50,5% em diferentes grandes cidades do país². Mesmo em um município pequeno foram observadas predominâncias de 12,8% de transtorno depressivo maior e de 11,8% de fobia social².

Mais recentemente, foi realizado um grande estudo epidemiológico nacional (n = 5.037), o São Paulo Megacity Mental Health Survey, em conjunto com uma iniciativa da Organização Mundial da Saúde (OMS), com o objetivo de estimar a prevalência real de transtornos psiquiátricos². Observou-se preponderância de 44,8% de um transtorno psiquiátrico ao longo da vida, enquanto 23,2% dos indivíduos apresentaram dois ou mais transtornos psiquiátricos em tal período. As predominâncias de alguns transtornos por classe e especificidade foram²:

Um estudo com 1.623 crianças e adolescentes (idades entre 6 e 16 anos) mostrou que, mesmo nessa faixa etária, a prevalência de transtornos psiquiátricos de 13,1% já pode ser considerada significativa³.

O diagnóstico e a administração de terapias eficazes para transtornos psiquiátricos na atenção

primária não são fáceis. A causa para o problema é multifatorial e inclui falta de tempo, ceticismo dos médicos da atenção primária sobre seu papel na assistência a esses transtornos, faltas de habilidades específicas para tal atendimento e de uma linguagem psicopatológica, além de dificuldade de conhecimento sobre a grande quantidade de fármacos disponíveis para os diferentes transtornos¹.

Um estudo nacional mostrou algumas das dificuldades relacionadas com o diagnóstico e o manejo de pacientes com transtornos psiquiátricos por médicos generalistas na atenção primária¹. Entre elas, destacam-se a grande quantidade de queixas dos pacientes, a dificuldade de realizar a investigação para o diagnóstico correto e a falta de treinamento prático para atender pacientes psiquiátricos¹. Também se nota que há maior facilidade em lidar com quadros depressivos leves e excesso de prescrição de benzodiazepínicos¹.

Os médicos generalistas ou não especialistas são muitas vezes os primeiros a ser consultados por pacientes com transtornos psiquiátricos, já que a procura direta por um psiquiatra ou psicólogo ainda é pouco frequente⁴. Assim, esses médicos são os responsáveis pela identificação dos pacientes com transtorno psiquiátrico, pelo diagnóstico e pelo manejo inicial, assim como pelo encaminhamento para um atendimento especializado⁴.

Tabela 1. Prevalência ao longo da vida de transtornos de saúde mental na amostra do estudo São Paulo Megacity Survey.²

Classe	Prevalência (%)	Transtorno específico	
Transtornos de ansiedade	28.1	Transtorno depressivo maior	16.9
Transtorno do humor	19.1	Fobia específica	12.4
Transtorno de abuso de substâncias	11.0	Abuso de álcool	9.8
Transtorno de controle de impulsos	8.4	Transtorno de ansiedade generalizada	3.7
		Transtorno bipolar	2.1

Adaptado de: Viana MC *et al.* Braz J Psychiatry; 2012.²

Evidências sugerem que, de maneira específica, o transtorno bipolar (TB) frequentemente não é reconhecido na prática clínica e muitas vezes é diagnosticado incorretamente como transtorno depressivo maior⁵. Por vezes, esses pacientes também podem ser considerados portadores de transtornos de ansiedade ou apenas indivíduos com transtorno de abuso de substâncias, o que é comum nos casos de transtorno bipolar^{5,6}.

O diagnóstico incorreto de transtorno depressivo maior quando, na verdade, há transtorno bipolar pode resultar na prescrição inadequada de antidepressivos que, além de não serem eficazes nessa condição, podem piorar o quadro do paciente⁷.

O atraso entre o início dos sintomas do transtorno bipolar e o diagnóstico correto pode ser de até 10 anos em algumas situações⁷. A falta de diagnóstico correto desses pacientes pode resultar em comprometimento funcional, perda de qualidade de vida e mortalidade precoce, o que ressalta a importância da identificação precisa do TB e do tratamento adequado, com estabilizadores do humor^{4,5}.

Concluindo, os transtornos psiquiátricos são frequentes na população e muitas vezes médicos generalistas ou não especialistas em saúde mental são a porta de entrada desses pacientes no sistema de saúde. O reconhecimento precoce de tais condições, seu manejo adequado e encaminhamento dos casos para atendimento especializado com psiquiatras e/ou psicólogos são importantes para a recuperação da saúde mental desses indivíduos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (INTRODUÇÃO)

1. Ballester DA, Filippon AP, Braga C, Andreoli SB. The general practitioner and mental health problems: challenges and strategies for medical education. *Sao Paulo Med J*. 2005;123(2):72-6.

2. Viana MC, Andrade LH. Lifetime Prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. *Braz J Psychiatry*. 2012;34(3):249-60.
3. Paula CS, Coutinho ES, Mari KK, Rohde LA, Miguel EC, Bordin IA. Prevalence of psychiatric disorders among children and adolescents from four Brazilian regions. *Braz J Psychiatry*. 2015;37(2):178-9.
4. Jegu M, Debaty E, Quirini L, Carrier H, Beetlestone E. Caring for patients with mental disorders in primary care: a qualitative study on French GPs' views, attitudes and needs. *Family Practice*. 2019;36(1):72-76.
5. Knezevic V, Nedic A. Influence of misdiagnosis on the course of bipolar disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(11):1542-5.
6. Shen H, Zhang L, Xu C, et al. Analysis of Misdiagnosis of Bipolar Disorder in An Outpatient Setting. *Shanghai Arch Psychiatry* 2018;30(2):93-101.
7. Smith DJ, Griffiths E, Kelly M, Hood K, Craddock N, Simpson SA. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *Br J Psychiatry*. 2011;199(1):49-56.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (DR. LAURA)

1. Bosaipo NB, Borges VF, Juruena MF. Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2017;50(Supl 1):72-84.
2. Lima NNR, Rolim Neto ML. O Transtorno Bipolar do Humor em Pacientes Atendidos em Unidade Básica de Saúde / Bipolar Disorder in Primary Care Patients. ID on line. *Revista de psicologia*. 2019;13(48):796-806.
3. Santos MEP, Antúnez AEA, Pimentel ASG. Fenomenologia da relação familiar na vivência do transtorno bipolar. *Pensamento Contemporâneo: psicanálise e transdisciplinaridade*, Porto Alegre. 2020;2(1):63-78.
4. Nascimento KC, Kolhs M, Mella S, Berra E, Olschowsky A, Guimarães AN. O desafio familiar no cuidado às pessoas acometidas por transtorno mental. *Revista de Enfermagem UFPE on line*. 2015;10(3):940-8.
5. Elias AFD, Fagueiro C de O, da Silveira EAA, Pinto JAF, de Aleluia Júnior JA, Machado RM. Transtorno afetivo bipolar: determinantes sociais de saúde, adesão ao tratamento e distribuição espacial. *Revista Enfermagem UERJ*. 2019;27:e43934.
6. Silva TCMF, Marcolan JF. Preconceito aos indivíduos com transtorno mental como agravado do sofrimento. *Revista de Enfermagem UFPE on line*. 2018;12(8):2089-98.
7. Emerim CR, Ambon G. A importância do psicólogo em um programa de saúde mental / The importance of the psychologist in a municipal mental health program in southern Santa Catarina, Brazil. *Cadernos Brasileiros de Saúde Mental*. 2012;3(7):111-27.

8. Simões CHD, Fernandes RA, Aiello-Vaisbaerg TMJ. O profissional de saúde mental na reforma psiquiátrica. *Estudos de Psicologia (Campinas)*; 2013;30(2):275-82.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (DRA ALEXANDRINA)

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar Disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561-72.
2. Craddock N, Sklar P. Bipolar Disorder 1: genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1654-62.
3. Kapczinski F, Magalhães PV, Balanzá-Martinez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(5):354-63.
4. Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2014;169(suppl):S12-6.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
6. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Ladea M. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
7. Petkevicius GAM; Roscoche KGC, Soares ABS, de Sousa AAS, de Aguiar ASC, Felício JF. Clinical - epidemiological profile of people with bipolar disorder in psychiatric hospitalization. *Res Soc Dev*. 2020;9(9):e394997282.
8. Wang PS, Angermeyer M, Borges G, et al. Delay and failure in treatment seeking after first onset of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. 2007 Oct;6(3):177-185.
9. Cerqueira, RO, Teixeira M, Scippa AMAM, Brietzke E, Meleiro AMAS. Transtorno Bipolar. In: Meleiro AMAS. *Psiquiatria: Estudos fundamentais*. 1ª. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2018.
10. Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, Grof P. Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010 Feb;121(1-2):127-35.
11. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134(2):91-103.
12. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013; 381(9878):1672-82.
13. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):1-44.
14. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*. 1949;2(10):349-52.
15. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes Trh, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2016 Jun;30(6):495-553.
16. Meleiro AMAS. Manejo com segurança do lítio. *Claves de Farmacología Clínica*. 2018;6(4):7-9,
17. Malhi GS, Tanius M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *Current understanding*. *CNS Drugs*. 2013; 27(2):135-53.
18. Lyoo IK, Dager SR, Kim JE, Yoon SJ, Friedman SD, Dunner DL et al. Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: a longitudinal brain imaging study. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(8):1743-50.