

Intervenção precoce no transtorno bipolar: necessidades atuais, rumos futuros

Early intervention for bipolar disorder: current imperatives, future directions

Matthew Taylor¹, Rodrigo Affonseca Bressan², Pedro Pan Neto², Elisa Brietzke^{2,3}

¹ Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London

² Programa de Reconhecimento e Intervenção em Indivíduos em Risco de Estados Mentais, Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

³ Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas, Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

Resumo

Objetivos: O objetivo do artigo é discutir os fundamentos para a intervenção precoce no transtorno bipolar. **Método:** Revisão narrativa. **Resultados:** Frequentemente existe um atraso significativo com relação ao momento em que o transtorno bipolar é detectado e o início do tratamento. Evidências crescentes oriundas de estudos pré-clínicos e clínicos apontam para a clara necessidade de melhorar a detecção e o tratamento precoces no transtorno bipolar. Esforços também têm sido direcionados para a identificação de indivíduos em alto risco. Espera-se que a identificação do pródromo do transtorno bipolar permita a instauração de medidas preventivas. **Conclusões:** Existem bases claras para o investimento na melhoria da detecção e tratamento precoces do transtorno bipolar.

Descritores: Transtorno bipolar; Intervenção precoce; Revisão; Determinação; Resultado de tratamento

Abstract

Objectives: The objective of this article is to discuss the rationale background for early intervention in bipolar disorder. **Method:** Narrative review. **Results:** There are often significant delays before the diagnosis of bipolar disorder is made and effective management initiated. Growing evidence from both preclinical and clinical literature points to a clear need for improved early identification and early intervention in bipolar disorder. Increasing efforts are being applied to the identification of those at high risk of onset of bipolar disorder. It is hoped that the identification of an early prodrome of illness will allow preventative measures to be taken. **Conclusions:** There is a clear rationale for improved early identification and early intervention in bipolar disorder.

Descriptors: Bipolar disorder; Early intervention; Review; Determination; Treatment outcome

Introdução

O transtorno bipolar (TB) é um grande problema de saúde no mundo que leva a morbidade e mortalidade significativas durante a vida. Apesar de o início da doença ocorrer tipicamente na juventude, há geralmente grande demora até que o diagnóstico seja feito e o tratamento efetivo iniciado. Evidências crescentes tanto de estudos pré-clínicos como clínicos apontam para uma necessidade clara de se melhorar a identificação e a intervenção precoce em TB. Além dessas evidências no TB estabelecido, cada vez mais esforços estão sendo aplicados para a identificação daqueles em alto risco para o desenvolvimento de TB. Baseando-se no sucesso de tal abordagem em psicose não afetiva, espera-se que a identificação de um pródromo precoce da doença também permitirá a adoção de medidas preventivas. Neste artigo, discutimos as evidências atuais nessas áreas.

O TB continua sendo um diagnóstico clínico. Os dois maiores sistemas de classificação diagnóstica em nível mundial são a Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição (CID-10) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria, 4ª edição (DSM-IV). Em ambos os sistemas, o TB se caracteriza por episódios de alteração de humor. A característica chave que diferencia o TB dos transtornos depressivos recorrentes (depressão maior ou unipolar) é a presença, durante a vida, de mania ou hipomania ou episódios mistos. Além disso, o DSM-IV distingue entre transtorno bipolar I, em que a mania é observada, e transtorno bipolar II, em que somente hipomania é observada juntamente com um ou mais episódios de depressão maior. Espera-se que esta classificação sofra pelo menos algumas alterações na futura quinta edição do DSM.

Correspondência

Dr Matthew Taylor
Institute of Psychiatry
PO63, London SE5 8AF UK
Tel: +44 20 7848 1000
Fax: +44 20 7848 0976
E-mail: matthew.j.taylor@kcl.ac.uk

Impacto global

O TB possui uma distribuição mundial uniforme. É provável que as amostras clínicas subestimem sua prevalência. As estimativas mais precisas disponíveis provêm de minuciosas pesquisas epidemiológicas domiciliares. O recente *National Comorbidity Survey - Replication* (NCS-R)¹ obteve dados de 9.282 adultos anglófonos nos EUA continentais, encontrando estimativas de prevalência durante a vida de 1% para transtorno bipolar I e 1,1% para bipolar II, com outros 2,4% apresentando TB subclínico. Estimativas similares foram obtidas pela *World Mental Health Survey Initiative*², na qual foram realizadas entrevistas pessoais com 61.392 adultos em 11 países das Américas, Europa e Ásia. As prevalências durante a vida foram de 0,6% para bipolar I, 0,4% para bipolar II, 1,4% para TB subclínico e 2,4% para o espectro bipolar. Uma grande proporção dos indivíduos avaliados apresentava graves sintomas e prejuízo no funcionamento, confirmando o grave impacto do transtorno.

O TB está associado a mortalidade aumentada. Vários estudos com grande número de pessoas internadas em hospitais com TB encontraram elevada mortalidade. Em um estudo com mais de 15.000 pacientes na Suécia, as razões padronizadas de mortalidade (RPM) no TB para morte e suicídio foram de 15,0 para homens e de 22,4 para mulheres, e para causas naturais de morte as RPMs foram também significativamente elevadas, sendo a maioria das mortes excessivas devidas a causas naturais³. Achados similares foram observados na Dinamarca⁴. É interessante que, em uma amostra da comunidade, a identificação de todos os pacientes com uma primeira apresentação de TB I, não restrita àqueles internados em hospital, também foi descrito um elevado risco de suicídio (RPM 9,77; intervalo de confiança 95% [IC] 4,22–19,24), mas não foi observado aumento significativo nas mortes por outras causas⁵. Um elevado risco de suicídio não está restrito àqueles com TB I. Em uma meta-análise de 15 estudos, os índices de tentativa de suicídio não apresentaram diferenças entre transtorno bipolar I e bipolar II⁶.

Início precoce

O início da doença no TB se dá frequentemente no início da vida adulta. Em um estudo internacional com 1.566 pacientes em seis locais utilizando modernos critérios diagnósticos, a idade média de início de bipolar I foi de 24,3 anos e para bipolar II, 30,17. Há algumas evidências de que a idade de início caracteriza diferentes subgrupos de pacientes com TB. Em um estudo recente no Reino Unido com mais de 1.000 participantes com transtorno bipolar I, três distribuições foram observadas: 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 início de 43,3 anos⁸. Observou-se que o grupo com idade de início mais precoce tinha histórico familiar mais forte de transtornos de humor e também alguns marcadores de maior gravidade clínica, tais como maior taxa de suicídios, ciclagem mais rápida, mais episódios de mania e depressão e escores mais altos de medidas de sintomas depressivos durante a vida.

O TB pode ser rapidamente recorrente, mesmo após um primeiro episódio. Em um estudo nos EUA com 166 pessoas acompanhadas por até dois anos após seu primeiro episódio de mania, 40% tiveram um novo episódio de mania ou de depressão, tendo 19% alternado fases da doença sem recuperação⁹. De forma similar, em um estudo no Canadá com 53 participantes com primeiro episódio de mania, mais da metade vivenciou um novo episódio de humor no primeiro ano de acompanhamento¹⁰ e idade de início mais precoce foi um preditor significativo de recorrência aumentada.

A polaridade do episódio inicial parece desempenhar um papel na predição do curso futuro da doença. Em um acompanhamento por mais de dois anos de 303 pacientes da Europa e dos EUA com primeiro episódio¹¹, a polaridade do primeiro episódio previu fortemente a preponderância de doença futura. Além disso, um estudo no Reino Unido com 553 participantes com transtorno bipolar I bem caracterizado descobriu que um episódio depressivo inicial no começo da doença estava associado à polaridade predominantemente depressiva e a episódios depressivos mais frequentes e mais graves¹².

Diagnóstico atrasado

O diagnóstico do TB parece ser comumente demorado na prática rotineira. Uma demora média de 10 anos entre os primeiros sintomas e o primeiro tratamento foi relatada em uma amostra internacional bem caracterizada de pacientes ambulatoriais¹³. Demoras similares foram descritas pelos participantes de grupos de apoio diagnosticados com TB nos EUA, um terço dos quais relatou ter esperado 10 anos ou mais antes do diagnóstico preciso¹⁴. Em um estudo retrospectivo com mais de 200 pessoas na Austrália, apesar dos sintomas terem começado aos 18 anos, em média, e da procura por tratamento médico ter ocorrido por volta dos 24, a idade média de diagnóstico foi de 30 anos¹⁵. O diagnóstico prévio mais comum em ambas as amostras foi o de depressão unipolar.

Um diagnóstico demorado pode ter uma série de efeitos adversos. Em estudos com pacientes ambulatoriais com TB, demora no diagnóstico e no início do tratamento apropriado tem sido associada a maior gravidade da depressão^{16,17}, menor qualidade de vida¹⁶ e maior probabilidade de tentativas de suicídio¹⁸. Não é de surpreender, dados esses efeitos clínicos adversos, que os custos da atenção médica tenham crescido a cada mês de demora no diagnóstico de TB¹⁹.

Erro de diagnóstico

Nas fases iniciais do TB, duas causas-chave do erro de diagnóstico podem ser a diferenciação entre transtorno depressivo maior ou outra doença psicótica. A diferenciação entre TB e depressão unipolar representa um desafio clínico comum. Na medida em que se torna mais claro que o gerenciamento ideal da depressão bipolar e da unipolar é diferente, tendo os antidepressivos demonstrado eficácia desapontadora em estudos recentes e acarretando riscos de maior instabilidade de humor, a importância de se fazer essa distinção se torna maior. Inevitavelmente, algumas pessoas que vivenciam somente episódios depressivos no início do curso de sua

doença se “converterão” em bipolares ao vivenciarem seu primeiro episódio de hipomania ou mania. Uma série de tentativas foi feita para diferenciar episódios de depressão bipolar e unipolar com base nos sintomas observados.

Uma síntese recente observou que características “atípicas”, tais como hipersonia, hiperfagia, e fadiga incapacitante, retardo psicomotor, características psicóticas, culpa patológica e labilidade de humor foram mais comuns na depressão bipolar²⁰. A depressão bipolar também esteve associada a uma idade mais precoce de início do primeiro episódio depressivo, mais episódios prévios de depressão, episódios depressivos mais curtos e um histórico familiar de TB. Uma validação prospectiva dessa abordagem “probabilística” produziu resultados promissores²¹. Outra comparação recente das características dos sintomas entre um grande número de pessoas com doença unipolar e bipolar vinculou, da mesma forma, o diagnóstico bipolar à presença de psicose, variação do humor diurno e hipersonia durante episódios depressivos e a um maior número de episódios depressivos mais curtos²². Estão emergindo, assim, indicadores da possibilidade de identificar aqueles que têm um maior risco de doença bipolar mesmo antes que a elevação de humor seja vivenciada.

Algumas pessoas que já vivenciaram hipomania são equivocadamente diagnosticadas com transtorno depressivo recorrente. Isso pode se tornar mais provável já que os sintomas hipomaniacos podem não necessariamente ser identificados como patológicos pelo paciente e, dessa forma, podem não ser espontaneamente relatados. Instrumentos de detecção, tais como o Questionário de Hipomania (HCL-32)²³ e a Escala Diagnóstica do Espectro Bipolar (BSDS)²⁴ podem ser úteis, ainda que os sintomas identificados possam não alcançar os limiares atuais de TB²⁵.

Há um crescente interesse ligado à presença de bipolaridade “subclínica” em pessoas atualmente diagnosticadas com depressão maior, de forma que poderiam ser identificadas por esses instrumentos de detecção. Isso tem o potencial de expandir muito os limites do TB. Em um estudo prospectivo de 20 anos com uma coorte da comunidade composta por adultos jovens, verificou-se que uma definição ampla do transtorno bipolar II origina um índice de prevalência cumulativa de 10,9%, comparado com 11,4% para depressão maior definida amplamente²⁶. Utilizando-se as classificações atuais, a prevalência de TB é mais baixa do que a da depressão unipolar; por exemplo, no estudo NCS-R, a prevalência durante a vida do transtorno depressivo maior foi de 16,6%, ao passo que a de bipolar I e II foi de 3,9%²⁷. No entanto, aproximadamente 40% dos participantes do estudo com um histórico de transtorno depressivo maior tinham um histórico de hipomania subclínica²⁸. Esse subgrupo “mais bipolar” tinha uma idade menor no início da doença, mais episódios de depressão e maiores índices de comorbidade do que aqueles sem histórico de hipomania, o que sugere que a diferença possa se tornar clinicamente significativa.

Uma proporção das pessoas que se apresentam com um primeiro episódio de psicose aparentemente não afetiva progredirá para ser finalmente diagnosticada com TB. As características psicóticas não são incomuns durante a mania. No *McLean-Harvard First-Episode Mania Study*, que estudou pessoas durante um primeiro episódio maníaco/misto de transtorno bipolar I, a maioria dos indivíduos (88,6%)

tinha alguma característica psicótica inicial⁹. No *McLean-Harvard International First Episode Project*, os pacientes hospitalizados em um primeiro episódio psicótico foram avaliados pelos critérios padrão na linha de base e ao longo de 24 meses²⁹. Dos 500 participantes que completaram o estudo, os autores observaram que os diagnósticos iniciais de transtorno bipolar I permaneceram estáveis em 96,5% dos casos. Porém, mais de um quarto das alterações no diagnóstico consistiram na mudança do diagnóstico de outra doença psicótica na avaliação inicial para transtorno bipolar I após dois anos. É, portanto, importante estar alerta para o desenvolvimento de TB em pessoas com psicose precoce.

Comorbidade

A comorbidade é comum no TB. Na *World Mental Health Survey Initiative*, três quartos dos pacientes tinham pelo menos uma comorbidade, geralmente transtornos de ansiedade e de abuso de substâncias/álcool². O acompanhamento de uma coorte de 591 indivíduos (292 homens e 299 mulheres) em Zurique, Suíça, entrevistados em seis ocasiões ao longo de vinte anos³⁰, permitiram algum esclarecimento sobre a cronologia dessa comorbidade. Verificou-se que os participantes com sintomas maníacos tinham um risco elevado de posterior início de problemas com álcool, cannabis e benzodiazepínicos. O transtorno bipolar II foi preditor de problemas com álcool e benzodiazepínicos. Em contraste com isso, há evidências de que os transtornos de ansiedade tendem a preceder o início do TB³¹.

Transtornos de personalidade também podem constituir uma comorbidade importante³². A instabilidade emocional característica do transtorno de personalidade borderline pode fazer com que seja visto como um diagnóstico diferencial de TB ou atrasar o reconhecimento da bipolaridade comórbida. Na prática clínica, muitos pacientes com transtorno de personalidade borderline também preenchem critérios diagnósticos de TB³³.

Progressão da doença

Há evidências crescentes que apontam para a progressão da doença com o passar do tempo. Há quase um século atrás, Kraepelin observou que as pessoas com TB apresentavam um curso clínico progressivamente pior no decorrer do tempo, com um encurtamento dos períodos inter-episódios³⁴. Fortes evidências confirmam hoje que os índices de recorrência aumentam a cada episódio da doença³⁵⁻³⁷. Esse efeito persiste mesmo quando são feitos ajustes para as diferenças individuais em termos de fragilidade para a recorrência.

Há evidências de estudos transversais de que um curso prévio pior da doença está associado a maior disfunção neuropsicológica³⁸. Mesmo no estágio precoce da doença, um funcionamento cognitivo prejudicado possui grande impacto no desfecho funcional³⁹. Consistentemente com isso, um maior número de episódios da doença que requerem internação hospitalar determina um grau maior de prejuízo funcional sustentado, mesmo em pacientes eutímicos⁴⁰.

Há evidências de que a progressão pode aumentar o risco de resistência ao tratamento. Em uma análise de ensaios clínicos

múltiplos de olanzapina no tratamento de TB, verificou-se que aqueles que estavam nos estágios precoces da doença tinham uma resposta mais favorável ao tratamento⁴¹. Um efeito similar foi também relatado para a resposta ao lítio, ainda que isso não seja consistente ao longo do tempo em todos os estudos⁴². Um aumento potencial na ausência de resposta ao tratamento não está restrita ao gerenciamento farmacológico. Em uma meta-análise de intervenções psicológicas para prevenir a recaída no TB, as terapias psicológicas foram menos eficazes naqueles pacientes com maior número de episódios prévios⁴³.

Um corpo substancial de achados de neuroimagem demonstra hoje em dia as anormalidades na estrutura cerebral no TB. Por exemplo, uma grande meta-análise demonstrou o aumento dos ventrículos laterais e maiores índices de hiper-intensidade na substância branca profunda no TB⁴⁴. Mais recentemente, uma análise dos dados de pacientes individuais combinados em 11 grupos de pesquisa demonstrou uma redução no volume cerebral geral relacionado com maior duração da doença⁴⁵. Essa redução no volume cerebral em função da duração da doença é consistente com um processo neurodegenerativo na fisiopatologia do TB.

Como pode ser compreendida essa progressão da doença? Post e colaboradores propuseram o “modelo do abrasamento” (*kindling model*), no qual são traçados paralelos entre as observações na indução experimental de convulsões, na progressão da doença e na tolerância a drogas em transtornos afetivos tais como o TB^{46,47}. Essas observações clínicas podem ser compreendidas como o reflexo de alterações de longo prazo na expressão gênica e as suas consequências, que alteram o equilíbrio entre os sistemas patológico e compensatório. Mais recentemente, Kapczinski e colaboradores desenvolveram a idéia de uma “carga alostática”, de acordo com a qual a *background* genético interage com uma sobrecarga acumulada de desgaste biológico devido aos diferentes estressores ambientais e aos efeitos dos próprios episódios da doença⁴⁸. Parece que a progressão da doença pode refletir uma interação entre múltiplos processos⁴⁹. Esses podem não estar restritos a alterações nos sistemas neurotransmissores, mas podem incluir alterações nas citocinas inflamatórias e neurotrofinas, tais como o BDNF⁵⁰, e disfunção mitocondrial⁵¹ com aumento do estresse oxidativo⁵². Deve-se ressaltar que a convergência de dados pré-clínicos e clínicos apontam para um papel chave de medidas preventivas precoces e duradouras, não somente para evitar os episódios da doença propriamente dita, mas também para prevenir o acúmulo potencial de fatores de vulnerabilidade neurobiológica associados.

Manejo

A orientação abrangente sobre o manejo do TB foge ao escopo deste artigo e pode ser encontrada alhures⁵³. Pode-se considerar que os grandes problemas clínicos são o tratamento dos episódios agudos de depressão bipolar, dos episódios maníacos ou mistos e a prevenção da recaída. O manejo farmacológico apropriado é uma pedra angular do tratamento eficaz, ainda que seja importante reconhecer que os agentes farmacológicos devem ser ministrados como parte de um pacote coerente de tratamento, que pode envolver ainda terapias psicológicas específicas⁵⁴ e outros tipos de apoio psicológico e social. Por exemplo, há evidências de que

o tratamento eficaz do abuso de substâncias comórbido pode melhorar tanto a adesão como os desfechos. No estudo STEP-BD, os pacientes com TB e remissão sustentada de transtornos de uso de substâncias saíram-se melhor do que pacientes com transtornos de uso de substâncias ainda presentes, mas não tão bem como os indivíduos sem histórico de problemas relacionados a substâncias⁵⁵. Os anos recentes produziram uma base de evidências muito melhor para guiar o manejo geral do TB. Por um lado, a crescente disponibilidade de revisões e meta-análises sistemáticas permite que a literatura existente seja mais bem compreendida. Além disso, ensaios clínicos randomizados e controlados de alta qualidade começaram a prover as respostas a algumas das mais importantes questões clínicas no gerenciamento de episódios agudos da doença^{56,57} e na prevenção de recaídas⁵⁸. Achados recentes importantes incluem as evidências de que a depressão bipolar pode requerer um manejo bem diferente do que o utilizado para a depressão unipolar⁵⁹. Os estudos futuros poderiam investigar se a presença de preditores de bipolaridade na depressão unipolar autoriza uma abordagem diferencial, mesmo se os critérios diagnósticos plenos de TB não forem preenchidos. A remissão dos sintomas depressivos é um importante objetivo de tratamento, já que mesmo os sintomas depressivos sub-sindrômicos estão associados a prejuízo funcional e incapacitação⁶⁰.

Reconhece-se, hoje, que o tratamento preventivo tem importância cada vez maior. Tradicionalmente, em particular nas diretrizes européias, a medicação profilática era geralmente reservada para aqueles casos em que múltiplos episódios da doença ocorriam em rápida sucessão⁶¹, entretanto, pode-se considerar propor uma medicação preventiva após um único episódio maníaco grave⁵³.

Como observamos acima, há uma lógica teórica crescente no sentido da prevenção precoce. Alguns dados iniciais sugerem que o lítio pode desempenhar um papel neuroprotetor, prevenindo alterações estruturais no hipocampo e na amígdala⁴⁵. Há também evidências clínicas concretas de benefícios substanciais sobre desfechos importantes. Os dados dos ensaios clínicos controlados indicam que as pessoas com TB randomizadas para receberem tratamento com lítio possuem menores índices de suicídio e mortalidade devida a todas as causas⁶². As intervenções psicológicas possuem um importante papel como adjuntas no manejo farmacológico⁶³, com efeitos que parecem se manter até bem depois do curso da terapia.

Serviços especializados de intervenção precoce

Permanece uma incerteza sobre a existência de diferenças específicas nos modelos de tratamento apropriados para os estágios mais precoces de TB. A lição dos serviços de intervenção precoce em psicose tem sido de que eles podem oferecer benefícios substanciais, incluindo efeitos positivos significativos sobre os sintomas psicóticos e negativos, abuso de substâncias secundário e maior adesão e satisfação com o tratamento⁶⁴. Há indicações de que o tratamento precoce da psicose permite o uso de doses mais baixas de medicação antipsicótica⁶⁵. Estão em desenvolvimento ensaios clínicos multicêntricos para investigar se a atenção especializada similar nos estágios precoces de transtornos afetivos graves é superior ao tratamento usual⁶⁶.

Identificando indivíduos em risco

Com base nas evidências clínicas e neurobiológicas da progressão da doença delineadas acima, modelos de estadiamento estão começando a ser desenvolvidos⁶⁷. De forma similar à abordagem adotada para algumas condições médicas gerais, um modelo de estadiamento eficaz poderia fornecer uma estrutura para a avaliação e o direcionamento mais apropriado dos esforços terapêuticos. Esses poderiam incluir pessoas no estágio prodromático do TB propriamente dito, às quais poderiam receber medidas preventivas.

Pode um período prodromático ser clinicamente definido? Vários estudos, tanto retrospectivos como prospectivos, tiveram o objetivo de identificar as características desse período⁶⁸. Tomados em conjunto, esses estudos indicam que os sintomas podem anteceder o início do TB propriamente dito em meses e até anos e podem ser formas atenuadas de sintomas bipolares, sintomas gerais comuns a uma gama de transtornos mentais e traços de personalidade, tais como ciclotimia. No entanto, nenhuma dessas características apresenta alta sensibilidade para a progressão para TB. Outra revisão recente concluiu que a especificidade de sintomas e sinais prodromáticos parece ser baixa⁶⁹. Observou-se que um pródromo bipolar pode, em alguns casos, ser indistinguível do pródromo da esquizofrenia com base nas medidas clínicas e neurocognitivas atualmente utilizadas em programas de esquizofrenia de alto risco⁷⁰. Dessa forma, somente as características podem não ser suficientes em todos os casos.

A genética desempenha um grande papel no TB⁷¹. As estimativas de hereditariedade de estudos com gêmeos colocam-na acima de 80%^{72,73} e há também uma gradação do risco de transtorno de humor de acordo com o grau de relação genética⁷⁴. O histórico familiar é, assim, um forte método substituto para identificar pessoas em elevado

risco de desenvolverem TB. Estudos de observação verificaram que os descendentes de pais bipolares apresentam um alto risco de transtornos psiquiátricos e, especificamente, de transtornos do espectro bipolar de início precoce⁷⁵⁻⁷⁷.

Vários estudos em andamento com o objetivo de prevenir a conversão para TB combinam o histórico familiar com a presença de sintomas (não-específicos) para identificar um grupo de alto risco para intervenção. Um estudo recente em Melbourne identificou grupos em risco pela presença de mania subclínica, depressão com ciclotimia ou depressão junto com o fato de ter um parente de primeiro grau com TB⁷⁸. Esses critérios mostraram algum sucesso inicial para identificar pessoas que poderiam progredir para um diagnóstico de TB. Intervenções específicas podem se mostrar válidas para esses grupos. Altos índices de resposta foram relatados em estudos não controlados com pessoas jovens com sintomas e histórico familiar positivo de TB tanto com valproato⁷⁹ como com quetiapina⁸⁰. Uma versão focada no tratamento familiar adaptada para jovens em alto risco de TB (FFT-HR) foi também desenvolvida, com resultados iniciais promissores em um grupo similar com sintomas de humor ativos e um histórico positivo dos genitores⁸¹.

Conclusões

Evidências crescentes apontam para o claro imperativo clínico de melhorar a identificação e intervenção precoces em TB. Em particular, as evidências pré-clínicas e clínicas apontam para a importância do tratamento precoce e sustentado para a prevenção de recaídas. Além dessas evidências no TB estabelecido, crescentes esforços estão sendo aplicados para a identificação daqueles que estão em risco de iniciar o TB. Apoiando-se no sucesso de tal abordagem em psicose não afetiva, espera-se que a identificação de um pródromo precoce da doença permitirá a adoção de medidas preventivas.

Financiamento e conflito de interesses

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada	Honorários de palestrante	Participação acionária	Consultor/Conselho consultivo	Outro ³
Taylor M	-	-	-	-	-	-	Bristol-Myers Squibb*
Bressan RA	UNIFESP, CNPq, FAPESP, Instituto Albert Einstein de Ensino e Pesquisa	-	Novartis*, Eli-Lilly*, Janssen-Cilag*, Astra-Zeneca*	Novartis*, Eli-Lilly*, Janssen-Cilag*, Astra-Zeneca*	-	Astra-Zeneca*, Janssen-Cilag*	Astra-Zeneca*, Janssen-Cilag*, Eli-Lilly*
Pan Neto P	UNIFESP	-	-	-	-	-	-
Brietzke E	UNIFESP	CNPq	-	Jansen-Cilag	-	-	-

* Modesta

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Referências

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543-552.
2. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-251.
3. Osby U, Brandt L, Correia N, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(9):844-850.
4. Høyer EH, Mortensen PB, Olesen AV. Mortality and causes of death in a total national sample of patients with affective disorders admitted for the first time between 1973 and 1993. *Br J Psychiatry*. 2000;176:76-82.
5. Dutta R, Boydell J, Kennedy N, Van Os J, Fearon P, Murray RM. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder: a longitudinal study. *Psychol Med*. 2007;37(6):839-847.
6. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord*. 2010;12(1):1-9.
7. Baldessarini RJ, Bolzani L, Cruz N, Jones PB, Lai M, Lepri B, Perez J, Salvatore P, Tohen M, Tondo L, Vieta E. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *J Affect Disord*. 2010;121(1-2):143-146.
8. Hamshere ML, Gordon-Smith K, Forty L, Jones L, Caesar S, Fraser C, Hyde S, Tredget J, Kirov G, Jones I, Craddock N, Smith DJ. Age-at-onset in bipolar-I disorder: mixture analysis of 1369 cases identifies three distinct clinical sub-groups. *J Affect Disord*. 2009;116(1-2):23-29.
9. Tohen M, Zarate CA Jr, Hennen J, Khalsa HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, Salvatore P, Baldessarini RJ. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry*. 2003;160(12):2099-2107.
10. Yatham LN, Kauer-Sant'Anna M, Bond DJ, Lam RW, Torres I. Course and outcome after the first manic episode in patients with bipolar disorder: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program For Early Mania project. *Can J Psychiatry*. 2009;54(2):105-112.
11. Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa H-MK, Gebre-Medhin P, Imaz H, González-Pinto A, Perez J, Cruz N, Maggini C, Tohen M. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord*. 2010;12(3):264-270.
12. Forty L, Jones L, Jones I, Smith DJ, Caesar S, Fraser C, Gordon-Smith K, Hyde S, Craddock N. Polarity at illness onset in bipolar I disorder and clinical course of illness. *Bipolar Disord*. 2009;11(1):82-88.
13. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, McElroy SL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Bickel M, Post RM. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*. 2001;67(1-3):45-59.
14. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):161-174.
15. Berk M, Dodd S, Callaly P, Berk L, Fitzgerald P, de Castella AR, Filia S, Filia K, Tahtalian S, Biffin F, Kelin K, Smith M, Montgomery W, Kulkarni J. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord*. 2007;103(1-3):181-186.
16. Gazalle FK, Andreatza AC, Ceresér KM, Hallal PC, Santin A, Kapczinski F. Clinical impact of late diagnose of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2005;86(2-3):313-316.
17. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, Keck PE Jr, McElroy SL, Altshuler LL, Frye MA, Luckenbaugh DA, Rowe M, Grunze H, Suppes T, Nolen WA. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(7):864-872.
18. Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(11):985-991.
19. McCombs JS, Ahn J, Tencer T, Shi L. The impact of unrecognized bipolar disorders among patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid (Medi-Cal) program: a 6-year retrospective analysis. *J Affect Disord*. 2007;97(1-3):171-179.
20. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RMA. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord*. 2008;10(1 Pt 2):144-152.
21. Mitchell PB, Frankland A, Hadzi-Pavlovic D, Roberts G, Corry J, Wright A, Loo CK, Breakspear M. Comparison of depressive episodes in bipolar disorder and in major depressive disorder within bipolar disorder pedigrees. *Br J Psychiatry*. In press 2011.
22. Forty L, Smith D, Jones L, Jones I, Caesar S, Cooper C, Fraser C, Gordon-Smith K, Hyde S, Farmer A, McGuffin P, Craddock N. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *Br J Psychiatry*. 2008;192(5):388-389.
23. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, Skeppar P, Vieta E, Scott J. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord*. 2005;88(2):217-233.
24. Ghaemi SN, Miller CJ, Berv DA, Klugman J, Rosenquist KJ, Pies RW. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *J Affect Disord*. 2005;84(2-3):273-277.
25. 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;199:49-56.
26. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord*. 2003;73(1-2):133-146.
27. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
28. Angst J, Cui L, Swendsen J, Rothen S, Cravchik A, Kessler RC, Merikangas KR. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2010;167(10):1194-1201.
29. Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, Khalsa HM, Sanchez-Toledo JP, Zarate CA Jr, Vieta E, Maggini C. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(4):458-466.
30. Merikangas KR, Herrell R, Swendsen J, Rössler W, Ajdacic-Gross V, Angst J. Specificity of Bipolar Spectrum Conditions in the Comorbidity of Mood and Substance Use Disorders: Results From the Zurich Cohort Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(1):47-52.
31. Correll CU, Smith CW, Auther AM, McLaughlin D, Shah M, Foley C, Olsen R, Lencz T, Kane JM, Cornblatt BA. Predictors of remission, schizophrenia, and bipolar disorder in adolescents with brief psychotic disorder or psychotic disorder not otherwise specified considered at very high risk for schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18(5):475-490.
32. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Huang B. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1205-1215.
33. Gunderson JG, Weinberg I, Daversa MT, Kueppenbender KD, Zanarini MC, Shea MT, Skodol AE, Sanislow CA, Yen S, Morey LC, Grilo CM, McGlashan TH, Stout RL, Dyck I. Descriptive and longitudinal observations on the relationship of borderline personality disorder and bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1173-1178.
34. Kraepelin E. *Lifetime Editions of Kraepelin in English*. Bristol: Thoemmes Press; 2002.
35. Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB, Bolwig TG. Recurrence in affective disorder. I. Case register study. *Br J Psychiatry*. 1998;172:23-28.
36. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999. *Br J Psychiatry*. 2004;185:372-377.
37. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109(5):339-344.
38. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*. 2006;8(2):103-116.
39. Torres IJ, DeFreitas CM, DeFreitas VG, Bond DJ, Kunz M, Honer WG, Lam RW, Yatham LN. Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. *Psychol Med*. 2011;41(5):971-982.

40. Rosa AR, Reinares M, Franco C, Comes M, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salamero M, Kapczinski F, Vieta E. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. *Bipolar Disord.* 2009;11(4):401-409.
41. Berk M, Brnabic A, Dodd S, Kelin K, Tohen M, Malhi GS, Berk L, Conus P, McGorry PD. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord.* 2011;13(1):87-98.
42. Bratti IM, Baldessarini RJ, Baethge C, Tondo L. Pretreatment episode count and response to lithium treatment in manic-depressive illness. *Harv Rev Psychiatry.* 2003;11(5):245-256.
43. Scott J, Colom F, Vieta E. A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10(1):123-129.
44. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SCR, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(9):1017-1032.
45. Hallahan B, Newell J, Soares JC, Brambilla P, Strakowski SM, Fleck DE, Kiesepää T, Althuler LL, Fornito A, Malhi GS, McIntosh AM, Yurgelun-Todd DA, Labar KS, Sharma V, MacQueen GM, Murray RM, McDonald C. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biol Psychiatry.* 2011;69(4):326-335.
46. Post RM, Weiss SR. A speculative model of affective illness cyclicity based on patterns of drug tolerance observed in amygdala-kindled seizures. *Mol Neurobiol.* 1996;13(1):33-60.
47. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(6):858-873.
48. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-Sant'anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM. Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(4):675-692.
49. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, Yücel M, Gama CS, Dodd S, Dean B, Magalhães PV, Amminger P, McGorry P, Malhi GS. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):804-817.
50. Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(7):1101-1113.
51. Stork C, Renshaw PF. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Mol Psychiatry.* 2005;10(10):900-919.
52. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, Yatham LN. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2008;111(2-3):135-144.
53. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* (Oxford). 2009;23(4):346-388.
54. Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, Geddes JR. Psychosocial interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: systematic review of controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2008;192(1):5-11.
55. Weiss RD, Ostacher MJ, Otto MW, et al. Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiatry.* 2005;66(6):730-735; quiz 808-809.
56. Sachs GS, Thase ME, Otto MW, Bauer M, Miklowitz D, Wisniewski SR, Lavori P, Lebowitz B, Rudorfer M, Frank E, Nierenberg AA, Fava M, Bowden C, Ketter T, Marangell L, Calabrese J, Kupfer D, Rosenbaum JF. Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry.* 2003;53(11):1028-1042.
57. van der Loos MLM, Mulder P, Hartong EGTM, Blom MB, Vergouwen AC, van Noorden MS, Timmermans MA, Vieta E, Nolen WA; LamLit Study Group. Efficacy and safety of two treatment algorithms in bipolar depression consisting of a combination of lithium, lamotrigine or placebo and paroxetine. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122(3):246-254.
58. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, Morriss R, Alder N, Juszczak E. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;375(9712):385-395.
59. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J. Biol. Psychiatry.* 2010;11(2):81-109.
60. Kauer-Sant'Anna M, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project. *Compr Psychiatry.* 2009;50(1):1-8.
61. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Möller H-J. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry.* 2004;5(3):120-135.
62. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2005;162(10):1805-1819.
63. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Martínez-Arán A. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry.* 2009;194(3):260-265.
64. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, Abel MB, Øhlenschlaeger J, Christensen TØ, Krarup G, Jørgensen P, Nordentoft M. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ.* 2005;331(7517):602.
65. Gafoor R, Landau S, Craig TKJ, Elanjithara T, Power P, McGuire P. Esquire trial: efficacy and adverse effects of quetiapine versus risperidone in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(5):600-606.
66. Kessing LV, Hansen HV, Christensen EM, Dam H, Gluud C, Wetterslev J. The effects of centralised and specialised combined pharmacological and psychological intervention compared with decentralised and non-specialised treatment in the early course of severe unipolar and bipolar affective disorders--design of two randomised clinical trials. *Trials.* 2011;12(1):32.
67. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, Yatham LN, Yung A, McGorry P. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007;9(7):671-678.
68. Howes OD, Lim S, Theologos G, Yung AR, Goodwin GM, McGuire P. A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med.* 2011;41(8):1567-1577.
69. Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* 2010;126(1-2):1-13.
70. Olvet DM, Stearns WH, McLaughlin D, Auther AM, Correll CU, Cornblatt BA. Comparing clinical and neurocognitive features of the schizophrenia prodrome to the bipolar prodrome. *Schizophr Res.* 2010;123(1):59-63.
71. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends Genet.* 2009;25(2):99-105.
72. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(5):497-502.
73. Kiesepää T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lonnqvist J. High Concordance of Bipolar I Disorder in a Nationwide Sample of Twins. *Am J Psychiatry.* 2004;161(10):1814-1821.
74. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet.* 1999;36(8):585-594.
75. DelBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord.* 2001;3(6):325-334.
76. Birmaher B, Axelson D, Monk K, Kalas C, Goldstein B, Hickey MB, Obreja M, Ehmman M, Iyengar S, Shamseddeen W, Kupfer D, Brent D. Lifetime psychiatric disorders in school-aged offspring of parents with bipolar disorder: the Pittsburgh Bipolar Offspring study. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(3):287-296.
77. Zappitelli MC, Bordin IA, Hatch JP, Caetano SC, Zunta-Soares G, Olvera RL, Soares JC. Lifetime psychopathology among the offspring of Bipolar I parents. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(5):725-730.
78. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM, Chanen A, Thompson A, Kettle J, Conus P, Amminger GP, Yung AR, Berk M, McGorry PD. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord.* 2010;127(1-3):316-320.

79. Chang KD, Dienes K, Blasey C, Adleman N, Ketter T, Steiner H. Divalproex monotherapy in the treatment of bipolar offspring with mood and behavioral disorders and at least mild affective symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(8):936-942.
80. DelBello MP, Adler CM, Whitsel RM, Stanford KE, Strakowski SM. A 12-week single-blind trial of quetiapine for the treatment of mood symptoms in adolescents at high risk for developing bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(5):789-795.
81. Miklowitz DJ, Chang KD, Taylor DO, George EL, Singh MK, Schneck CD, Dickinson LM, Howe ME, Garber J. Early psychosocial intervention for youth at risk for bipolar I or II disorder: a one-year treatment development trial. *Bipolar Disord*. 2011;13(1):67-75.