

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

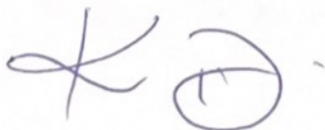
**CURSO DE MEDICINA**

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de  
Curso**

Declaro que o trabalho intitulado “Diagnóstico Precoce do Transtorno Afetivo Bipolar: Uma Revisão Bibliográfica Sobre Os Desafios, Avanços e Perspectivas Clínicas”, realizado pelo(s) aluno(s) Ana Flávia Hissa, Ulisses Henrique Nastro Acuña e Victoria Blum Colloca está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Kalil Duailibi

Assinatura do Orientador do Trabalho

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized initials 'KD' followed by a period.

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**CURSO DE MEDICINA**

**Ana Flávia Hissa, Ulisses Henrique Nastro Acuña e Victoria  
Blum Colloca**

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DO TRANSTORNO AFETIVO  
BIPOLAR: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS  
DESAFIOS, AVANÇOS E PERSPECTIVAS CLÍNICAS**

**São Paulo**

**2024**

**Ana Flávia Hissa, Ulisses Nastro Acuña e Victoria Blum Colloca**

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DO TRANSTORNO AFETIVO  
BIPOLAR: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS  
DESAFIOS, AVANÇOS E PERSPECTIVAS CLÍNICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Santo Amaro – UNISA,  
como requisito parcial para obtenção  
do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Kalil Duailibi

**São Paulo**

**2024**

**Ana Flávia Hissa, Ulisses Henrique Nastro Acuña e Victoria  
Blum Colloca**

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DO TRANSTORNO AFETIVO  
BIPOLAR: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS  
DESAFIOS, AVANÇOS E PERSPECTIVAS CLÍNICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do  
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Kalil Duailibi

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2024

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. Kalil Duailibi

Orientador

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Avaliador

Prof. Dr. Antônio Augusto Dall’Agnol Modesto

Avaliador

**Conceito Final**

---

Ana Flávia Hissa, Ulisses Henrique Nastro Acuña, Victoria Blum Colloca, Kalil Duailibi. *Diagnóstico Precoce do Transtorno Afetivo Bipolar: Uma Revisão Bibliográfica Sobre os Desafios, Avanços e Perspectivas Clínicas*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

**INTRODUÇÃO:** O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma das principais causas de incapacidade entre jovens, já que o diagnóstico ocorre, normalmente, em jovens adultos, impacta diretamente a população economicamente ativa. Com o aumento de casos de Transtorno Afetivo Bipolar se torna cada vez mais necessária a identificação precoce do transtorno, para assim prevenir complicações secundárias e antecipar o tratamento. **METODOLOGIA:** Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa com o objetivo de analisar os desafios, avanços e perspectivas clínicas relacionados ao diagnóstico precoce do Transtorno Afetivo Bipolar. Realizou-se uma busca nas bases de dado “PubMed”, “SciELO” e “Cambridge Core”, utilizando-se as seguintes palavras-chaves: "Bipolar Disorder", "Early Diagnosis", "Challenges in Diagnosis", "Advances in Diagnosis", "Clinical Perspectives" e "Prodromal Symptoms", "Fisiopatologia Bipolaridade", "Bipolar Disorder Review", "Manejo da Bipolaridade" "Transtorno Afetivo Bipolar". Sendo selecionados artigos de 1995 a 2024, em inglês, português e alemão. Além disso, foram utilizados como base a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais e o livro "Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar" 2ª edição. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os estudos sobre Transtorno Afetivo Bipolar levam em consideração diversos fatores, como a genética, neurobiologia e clínica da doença. Apesar disso, ainda há desafios consideráveis no diagnóstico, como a identificação de biomarcadores confiáveis e melhor diferenciação entre Transtorno Afetivo Bipolar e outras condições afetivas, assim se tornando necessárias novas pesquisas focadas nessas lacunas. **CONCLUSÃO:** É fundamental realizar um diagnóstico preciso e precoce para melhorar a qualidade de vida e prognóstico dos pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar. Ferramentas como análise genética e avaliação de fatores de risco e histórico familiar, são possíveis estratégias.

**Palavras-chave:** Fisiopatologia Bipolaridade. Manejo da Bipolaridade. Transtorno Afetivo Bipolar.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Bipolar Disorder (BD) is one of the leading causes of disability among young people. The diagnosis typically occurs in young adults, directly impacting the economically active population. With the increase of Bipolar Affective Disorder cases, early identification of the disorder becomes increasingly necessary to prevent secondary complications and initiate treatment promptly. **METHODOLOGY:** This study is a narrative literature review aimed at analyzing the challenges, advancements, and clinical perspectives related to the early diagnosis of Bipolar Disorder. A search was conducted in the databases "PubMed," "SciELO," and "Cambridge Core," using the following keywords: "Bipolar Disorder," "Early Diagnosis," "Challenges in Diagnosis," "Advances in Diagnosis," "Clinical Perspectives," "Prodromal Symptoms," "Bipolar Disorder Pathophysiology," "Bipolar Disorder Review," and "Bipolar Disorder Management." Articles from 1995 to 2024, in English, Portuguese, and German, were selected. Additionally, the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and the book "Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar" (2nd edition) were used as reference materials. **RESULTS AND DISCUSSION:** Studies on Bipolar Disorder consider various factors, such as the genetics, neurobiology, and clinical aspects of the disease. Despite this, considerable challenges remain in diagnosis, including the identification of reliable biomarkers and better differentiation between Bipolar Affective Disorder and other affective conditions. This underscores the need for further research focusing on these gaps. **CONCLUSION:** Precise and early diagnosis is crucial to improving the quality of life and prognosis of patients with Bipolar Affective Disorder. Tools such as genetic analysis and the assessment of risk factors and family history are potential strategies.

**Keywords:** Bipolar Disorder Pathophysiology. Bipolar Disorder Management. Bipolar Affective Disorder.

## SUMÁRIO

<b>SUMÁRIO .....</b>	<b>7</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2 METODOLOGIA .....</b>	<b>13</b>
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>4 CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>18</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>19</b>

# DIAGNÓSTICO PRECOCE DO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE OS DESAFIOS, AVANÇOS E PERSPECTIVAS CLÍNICAS

## EARLY DIAGNOSIS OF BIPOLAR DISORDER: A BIBLIOGRAPHICAL REVIEW ABOUT CLINICAL CHALLENGES, ADVANCES AND PERSPECTIVES

HISSA, Ana Flávia<sup>1</sup>

ACUÑA, Ulisses Henrique Nastro<sup>2</sup>

COLLOCA, Victoria Blum<sup>3</sup>

DUAILIBI, Kalil<sup>4</sup>

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma das principais causas de incapacidade entre jovens, já que o diagnóstico ocorre, normalmente, em jovens adultos, impacta diretamente a população economicamente ativa. Com o aumento de casos de Transtorno Afetivo Bipolar se torna cada vez mais necessária a identificação precoce do transtorno, para assim prevenir complicações secundárias e antecipar o tratamento. **METODOLOGIA:** Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa com o objetivo de analisar os desafios, avanços e perspectivas clínicas relacionados ao diagnóstico precoce do TAB. Realizou-se uma busca nas bases de dado "PubMed", "Scielo" e "Cambridge Core", utilizando-se as seguintes palavras-chaves: "Bipolar Disorder", "Early Diagnosis", "Challenges in Diagnosis", "Advances in Diagnosis", "Clinical Perspectives" e "Prodromal Symptoms", "Fisiopatologia Bipolaridade", "Bipolar Disorder Review", "Manejo da Bipolaridade" "Transtorno Afetivo Bipolar". Sendo selecionados artigos de 1995 a 2024, em inglês, português e alemão. Além disso, foram utilizados como base a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais e o livro "Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar" 2ª edição. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os estudos sobre Transtorno Afetivo Bipolar levam em consideração diversos fatores, como a genética, neurobiologia e clínica da doença. Apesar disso, ainda há desafios consideráveis no diagnóstico, como a identificação de biomarcadores confiáveis e melhor diferenciação entre Transtorno Afetivo Bipolar e outras condições afetivas, assim se tornando necessárias novas pesquisas focadas nessas lacunas. **CONCLUSÃO:** É fundamental realizar um diagnóstico preciso e precoce para melhorar a qualidade de vida e prognóstico dos pacientes com

---

<sup>1</sup> Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. [anaflaviahissa@gmail.com](mailto:anaflaviahissa@gmail.com)

<sup>2</sup> Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. [ulissesnastro@gmail.com](mailto:ulissesnastro@gmail.com)

<sup>3</sup> Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. [victoriacollocaa@gmail.com](mailto:victoriacollocaa@gmail.com)

<sup>4</sup> Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – [kalilduailibi@uol.com.br](mailto:kalilduailibi@uol.com.br)

Transtorno Afetivo Bipolar. Ferramentas como análise genética e avaliação de fatores de risco e histórico familiar, são possíveis estratégias.

**Palavras-chave:** Fisiopatologia Bipolaridade. Manejo da Bipolaridade. Transtorno Afetivo Bipolar.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Bipolar Disorder (BD) is one of the leading causes of disability among young people. The diagnosis typically occurs in young adults, directly impacting the economically active population. With the increase of Bipolar Affective Disorder cases, early identification of the disorder becomes increasingly necessary to prevent secondary complications and initiate treatment promptly. **METHODOLOGY:** This study is a narrative literature review aimed at analyzing the challenges, advancements, and clinical perspectives related to the early diagnosis of Bipolar Disorder. A search was conducted in the databases "PubMed," "SciELO," and "Cambridge Core," using the following keywords: "Bipolar Disorder," "Early Diagnosis," "Challenges in Diagnosis," "Advances in Diagnosis," "Clinical Perspectives," "Prodromal Symptoms," "Bipolar Disorder Pathophysiology," "Bipolar Disorder Review," and "Bipolar Disorder Management." Articles from 1995 to 2024, in English, Portuguese, and German, were selected. Additionally, the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and the book "Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar" (2nd edition) were used as reference materials. **RESULTS AND DISCUSSION:** Studies on Bipolar Disorder consider various factors, such as the genetics, neurobiology, and clinical aspects of the disease. Despite this, considerable challenges remain in diagnosis, including the identification of reliable biomarkers and better differentiation between Bipolar Affective Disorder and other affective conditions. This underscores the need for further research focusing on these gaps. **CONCLUSION:** Precise and early diagnosis is crucial to improving the quality of life and prognosis of patients with Bipolar Affective Disorder. Tools such as genetic analysis and the assessment of risk factors and family history are potential strategies.

**Keywords:** Bipolar Disorder Pathophysiology. Bipolar Disorder Management. Bipolar Affective Disorder.

## **1 INTRODUÇÃO**

Aretaeus da Capadócia foi o primeiro a descrever a conexão entre mania e melancolia, introduzindo um conceito unificado do transtorno maníaco-depressivo e uma origem comum, o que ele chamava de "Bile Negra"<sup>1</sup>.

A compreensão atual da Doença Maníaco Depressiva começou com Jules Baillarger, que, em 1854, descreveu uma doença mental bifásica com oscilações recorrentes entre mania e depressão, a qual ele chamou de *folie à double forme* ("insanidade de forma dupla")<sup>2</sup>. No mesmo ano, Jean-Pierre Falret, fez uma descrição semelhante, chamando a condição de *folie circulaire* ("insanidade circular")<sup>3</sup>.

O Manual de Diagnóstico da Associação Americana de Psiquiatria, publicado em 1952, introduziu o termo "reação maníaco-depressiva", fortemente influenciado por Adolf Meyer, que concebia a doença como uma reação de fatores biogenéticos e influências psicossociais<sup>4</sup>.

O termo "mania" vem do grego e é derivado verbo *Ματιω*, que significa "tornar-se furioso ou louco"<sup>5</sup>. No final do século XIX, com a aceitação do "Lehrbuch der Psychiatrie" de Kraepelin, os estados maníacos foram subdivididos em hipomania, mania e mania psicótica<sup>5</sup>. A publicação trouxe uma nova perspectiva sobre a Doença Maníaco Depressiva (DMD), integrando mania e melancolia como a mesma desordem.

Hodiernamente, o transtorno bipolar é definido como um grupo de distúrbios afetivos em que os pacientes apresentam episódios de depressão, caracterizados por melancolia e perda de prazer, seguidos por episódios de mania, marcados por um estado de ânimo elevado e seus comemorativos, como aumento de energia e diminuição de necessidade do sono. Embora, geralmente, os episódios de mania sejam acompanhados por episódios depressivos, o diagnóstico de Transtorno Afetivo Bipolar pode ser feito com base em um único episódio de mania, precedido ou não por qualquer tipo de depressão<sup>5</sup>.

Os episódios de mania incluem estados de humor elevado e hiperatividade, que têm duração e gravidade específicas. Esses episódios impactam notavelmente o comportamento, humor, sono, percepção, funções sociais e atividades diárias dos indivíduos, podendo incluir sintomas psicóticos. Durante esse período, o humor pode ser expansivo, exaltado e/ou irritável, acompanhado por alta energia, sentimentos de grandiosidade, redução do

sono, agitação psicomotora, pensamento prejudicado e falta de julgamento. Outros sintomas incluem hipervigilância, distração, impulsividade, fantasias e comportamento sexual aumentado, e maior loquacidade ou pressão para continuar falando. É necessário que pelo menos três desses sintomas (ou quatro se o humor predominante for irritável) estejam presentes de forma significativa<sup>6</sup>.

Nos episódios de hipomania, observa-se uma mudança evidente no comportamento habitual do indivíduo, que pode ser percebida por outras pessoas, mas geralmente sem consequências graves ou necessidade de hospitalização. A função ocupacional pode, inclusive, melhorar temporariamente devido ao aumento de produtividade e bom humor<sup>6</sup>. A presença de psicose indica um episódio maníaco, e não hipomaníaco, sendo que aproximadamente 50% dos pacientes com bipolaridade apresentam sintomas psicóticos ao menos uma vez em suas vidas<sup>7</sup>.

No que se refere à duração, o DSM-5 define um episódio de hipomania como persistente por pelo menos 4 dias consecutivos, enquanto um episódio de mania deve durar pelo menos 1 semana. Devido ao impacto funcional, a mania é considerada uma condição altamente debilitante, afetando não apenas o paciente, mas o seu entorno também.

Os episódios depressivos no TAB podem envolver depressão maior, definida pela presença de pelo menos 5 dos 9 sintomas descritos pela DSM num período de duas semanas. Além disso, esses episódios têm sintomas específicos como: Perda e ganho de peso; Perda de energia; Humor deprimido; Desânimo; Apatia; Dificuldade de se concentrar; entre outros<sup>6</sup>.

A idade de início geralmente está entre 15 e 25 anos, com a depressão sendo a apresentação inicial mais frequente<sup>8</sup>. Embora os estudos sobre a evolução do TAB sejam complexos de interpretar, é sabido que o TAB tende a se cronificar ao longo do tempo. No livro “Manic-Depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression” de Goodwin e Jamison, os autores expõem a ideia de que o déficit cognitivo e mudanças neuroanatômicas em pacientes com TAB se deve aos efeitos de múltiplos episódios de humor<sup>9</sup>.

Além disso, o TAB afeta entre 1 e 3% da população mundial, independentemente da nacionalidade, etnia ou condição socioeconômica, e representa uma das principais causas de incapacidade entre jovens<sup>10</sup>. Em relação ao sexo, o TAB tipo I afeta quase igualmente homens e mulheres, apesar disso, estudos recentes indicam um aumento da frequência de diagnóstico entre mulheres<sup>10</sup>. Como o transtorno é majoritariamente diagnosticado em adultos jovens, impacta diretamente a população economicamente ativa (PEA), gerando altos custos para a sociedade.

A taxa de mortalidade por suicídio entre pacientes com TAB pode ser 20 vezes maior do que na população em geral, com cerca de 1/3 dos pacientes tentando suicídio ao menos uma vez na vida, e de 15 a 20% das tentativas resultando em morte<sup>11</sup>.

A prevalência do TAB vem aumentando nas últimas décadas, isso se deve, entre outros, a mudanças de critérios do DSM, aumento de conscientização dos profissionais da saúde, aumento da expectativa de vida e mudanças nos critérios diagnósticos<sup>12</sup>.

Com o aumento dos casos de transtornos afetivos nos últimos anos, torna-se cada vez mais necessária a identificação precoce dessa condição<sup>13</sup>. O diagnóstico precoce do TAB proporciona múltiplos benefícios, como um melhor prognóstico devido ao início antecipado do tratamento, prevenindo maiores repercussões na saúde<sup>14</sup>. Ademais, o diagnóstico precoce ajuda a prevenir complicações secundárias como, predisposição ao suicídio e abuso de substâncias<sup>15,16</sup>. A compreensão antecipada do transtorno também contribui para a redução do estigma associado à enfermidade e aumenta a aceitação do tratamento<sup>17</sup>. A educação sobre o TAB capacita as pessoas ao redor a reconhecer sinais precoces da doença e a lidar com possíveis crises<sup>18</sup>.

Esta revisão tem como objetivo descrever os métodos diagnósticos do TAB, apresentar os desafios do diagnóstico, caracterizar os sintomas e compartilhar o conhecimento atual sobre o transtorno.

## **2 METODOLOGIA**

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa com o objetivo de analisar os desafios, avanços e perspectivas clínicas relacionados ao diagnóstico precoce do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). Com esse foco, critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos. Foram incluídos estudos publicados entre 1995 e 2024 que abordassem o diagnóstico precoce do TAB sob perspectivas clínica, genética, neuropsicológica ou de neuroimagem. Revisões sistemáticas, meta-análises, estudos longitudinais e ensaios clínicos foram considerados. Já como critério de exclusão, foram eliminados os artigos que não fossem em inglês, português e alemão, artigos que não se adequaram ao tema, os artigos que não puderam ser acessados e os artigos não concluídos. A busca pela literatura foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e Cambridge Core utilizando os seguintes descritores: "Bipolar Disorder", "Early Diagnosis", "Challenges in Diagnosis", "Advances in Diagnosis", "Clinical Perspectives" e "Prodromal Symptoms", "Fisiopatologia Bipolaridade", "Bipolar Disorder Review", "Manejo da Bipolaridade" "Transtorno Afetivo Bipolar". Pela 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) e pelo livro "Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar" 2ª edição. Com isso sobraram cerca de 74 artigos, os quais tiveram, em seguida, seus resumos lidos pelas pesquisadoras que julgaram a relevância desses para o projeto. Assim, os artigos considerados sem relevância foram deixados de lado, e os que restaram, 51 artigos, foram lidos na íntegra, e então, tabulados de acordo com autor, ano, objetivo do estudo e principais achados. Trata-se de um estudo de revisão de literatura acerca da detecção precoce do transtorno afetivo de bipolaridade. A coleta de dados ocorreu no período de Novembro de 2023 a Novembro de 2024. A discussão se baseou nas conclusões dos estudos revisados, destacando descobertas significativas do tema. A revisão bibliográfica foi submetida a avaliação do orientador e o feedback recebido contribuiu para o aprimoramento da qualidade da revisão.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Um diagnóstico precoce é fundamental para o tratamento eficaz do transtorno bipolar (TAB) e para a manutenção do mais alto nível funcional possível. Quanto mais cedo o diagnóstico for realizado, mais rápido e de forma mais específica é o aconselhamento do paciente e de seus familiares, bem como o tratamento<sup>19</sup>.

A diferenciação do TAB de outras condições afetivas, como a depressão unipolar, continua a ser um dos maiores desafios clínicos. Estudos indicam que cerca de 60% dos pacientes inicialmente diagnosticados com depressão maior podem, na verdade, ter TAB<sup>20</sup>. Esse erro diagnóstico frequentemente leva a atrasos no tratamento adequado, o que impacta negativamente o prognóstico, aumentando a recorrência de episódios e piora do quadro funcional. Além disso, a ausência de biomarcadores claros dificulta a identificação precisa, sugerindo que a classificação atual das doenças afetivas pode não captar completamente a complexidade subjacente da neurobiologia e dos sintomas psiquiátricos<sup>11</sup>.

As classificações de TAB reconhecidas atualmente são baseadas na 10ª edição da classificação internacional de doenças (CID-10) e na 5ª edição da American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). Contudo, uma importante diferença entre ambas é que a CID-10 não faz distinção entre os transtornos bipolares do tipo I e II, já a DSM-V classifica a desordem em sete subtipos: transtorno bipolar tipo I; transtorno bipolar tipo II; transtorno ciclotímico; transtorno bipolar e transtorno relacionado induzido por substância/medicamento; transtorno bipolar e transtorno relacionado devido a outra condição médica; transtorno bipolar e transtorno relacionado especificado e transtorno bipolar transtorno relacionado não especificado. Essa multiplicidade de subtipos leva a difícil distinção entre eles, sendo um dos maiores motivos para a dificuldade no diagnóstico.

Para elaborar um diagnóstico precoce, antes de tudo, é importante avaliar os principais fatores de risco para o desenvolvimento do TAB. A história familiar foi reportada em aproximadamente 22% dos grupos de alto risco<sup>21</sup>. Outros fatores de risco incluem eventos traumáticos e estressantes na infância e na vida adulta, o que pode ser associado com um pior prognóstico, maior

prevalência de sintomas psicóticos, uso de substâncias e aumento das taxas de tentativas de suicídio<sup>22</sup>. Isso pode ser justificado pelo modelo de kindling, que descreve que os episódios iniciais de um transtorno, geralmente desencadeados por estressores psicossociais, podem levar a alterações cerebrais que tornam o indivíduo progressivamente mais vulnerável a episódios futuros<sup>23</sup>.

O conhecimento sobre a etiologia do TAB vem aumentando ao longo das últimas décadas, apesar disso, ela ainda é muito indefinida. No que diz respeito à fisiopatologia, há um consenso de que haja um comprometimento estrutural entre os distúrbios neuropsiquiátricos<sup>24</sup>. A neuroanatomia funcional do TAB revela disfunções em circuitos de regulação emocional, particularmente entre as regiões pré-frontais e límbicas<sup>25</sup>. A amígdala, apresenta hiperatividade durante episódios maníacos e hipoatividade durante fases depressivas, refletindo a disfunção na modulação emocional que caracteriza o TAB<sup>26</sup>. O modelo neuroanatômico mais aceito propõe que o desenvolvimento anormal das conexões de substância branca e falhas na poda sináptica durante a adolescência contribuem para a desregulação emocional, acelerando o início da doença<sup>27</sup>.

Nesse contexto, o impacto dessas alterações neuroanatômicas é evidente nas funções cognitivas dos pacientes, mesmo em períodos de remissão. Déficits em memória, atenção e atividades executivas comprometem o funcionamento social e profissional<sup>28</sup>. Tais achados sugerem que o TAB não deve ser entendido apenas como um transtorno do humor, mas também como uma condição que afeta a cognição. Assim, as intervenções devem abordar essas duas esferas para melhor prognóstico<sup>29</sup>. Pacientes com TAB, apresentam maior risco de desenvolver comorbidades médicas, hábitos de vida inadequados e alterações neurobiológicas, fatores que, em conjunto, aumentam a vulnerabilidade ao desenvolvimento de demência a longo prazo<sup>30</sup>.

Recentemente, um estudo conduzido em Agosto de 2024 com 542 pessoas com TAB observou um decréscimo nos níveis de expressão da POT1, sugerindo um novo mecanismo celular, que pode estar associado a encurtamento de telômeros<sup>31</sup>.

Ainda assim, sabemos que é uma interação complexa entre fatores ambientais e genéticos<sup>24,32</sup>. Estudos feitos com gêmeos, famílias e populações adotadas concluíram que histórico familiar é um importante fator de risco para o desenvolvimento do transtorno<sup>33</sup>. Embora os estudos familiares não possam separar os efeitos da genética da transmissão comportamental ou cultural, estudos de gêmeos e adoção foram usados para confirmar que a maioria do risco familiar é de origem genética, com estimativas de herdabilidade de aproximadamente 60-80%<sup>34,35</sup>. Um estudo de coorte feito na Suécia confirma que o risco de TAB em parentes de primeiro grau é elevado, entre 5,8 e 7,9 vezes maior, e diminui à medida que a distância genética aumenta<sup>36</sup>.

Adicionalmente, estudos de associação genômica ampla (GWAS) mostram uma sobreposição genética significativa entre TAB e esquizofrenia em locus específicos. Os polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs) dos genes: CACNA1C, ANK3, ODZ4, TRANK1 e SYNE1, são as variantes genéticas mais comuns. Com destaque para o SYNE1, porque participa da codificação da proteína CPG2 que atua na responsividade dos receptores de glutamato e na regulação da força sináptica excitatória. Dado esse papel, estudos indicam que essa proteína pode ser um dos protagonistas nas bases neurobiológicas do TAB. Não obstante, fica nítido que o conhecimento genético atual não é suficiente para uma entender essa comorbidade de maneira integral, fazendo-se necessário estudos moleculares e celulares. Além disso, foi observada uma tendência maior de desenvolver TAB pessoas que apresentam histórico familiar de depressão unipolar e abuso de drogas<sup>37</sup>.

Alguns artigos sugerem que o TAB tenha um pródromo, o que poderia ser crucial na detecção precoce e, conseqüentemente, no prognóstico<sup>38,39</sup>. Os sintomas são variáveis e flutuam ao longo do tempo, mas a maior parte dos pacientes experienciam sintomas como episódios de mudança de humor, irritabilidade ou impulsividade antes do primeiro episódio<sup>40,41</sup>. Há evidências que destacam a importância da cronobiologia no TAB, determinando que os distúrbios do sono, alterações nos ritmos circadianos e flutuações sazonais no humor podem desempenhar um papel central na manifestação da doença<sup>42</sup>. Estudos retrospectivos feitos com indivíduos com alto risco de desenvolver TAB e com uma ampla amostra da população geral, identificaram grupos clínicos

com a presença de sintomas psiquiátricos como depressão, episódios psicóticos curtos, ansiedade, mudança de humor ou distúrbios de sono e/ou carga biológica. No geral, os estudos retrospectivos e prospectivos, revelaram um padrão de supostos sintomas do pródromo, dos quais a labilidade de humor/flutuação de humor e o humor deprimido são os mais comuns. Desses sintomas, a labilidade de humor parece ser o maior fator de risco para o diagnóstico subsequente do TAB<sup>43</sup>. Há evidências que algumas características associadas com o desenvolvimento de TAB se apresentam desde o começo da infância, como alta irritabilidade e descontrole<sup>44</sup>.

Outra área promissora é o uso de biomarcadores sanguíneos para o diagnóstico de TAB, destacando os inflamatórios, como proteínas pró e anti-inflamatórias. E apesar dos avanços, limitações foram apontadas e é reconhecido que para implementar um teste diagnóstico confiável para o TAB, mais pesquisas são necessárias<sup>45</sup>.

O procedimento padrão para o diagnóstico de TAB é feito com base na história psiquiátrica e em uma entrevista clínica estruturada. Pelo menos 20% dos casos de depressão unipolar de início precoce se tornam TAB entre 5 a 8 anos após o diagnóstico, assim aumentando a morbidade e a mortalidade do transtorno. Para melhor rastreio, foram criados testes/questionários<sup>46</sup>. Em um artigo publicado pelo *The British Journal of Psychiatry*, o autor sugere usar dois instrumentos para a detecção de hipomania, o Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) e o Hypomania Checklist (HCL-32). A revista "*Der Nervenarzt*" incluiu esse e o MDQ (Mood Disorder Questionnaire) como particularmente sensíveis para detectar sintomas maníacos em pacientes primariamente deprimidos ao longo do tempo<sup>19,47</sup>. Um estudo feito com 21.542 participantes para avaliar a sensibilidade e especificidade desses instrumentos em ambientes de saúde mental e cuidados primários. O HCL-32 apresentou sensibilidade de 81% e especificidade de 67%, em comparação com o MDQ, que apresentou especificidade mais alta (86%) mas menor sensibilidade. O BSDS também mostrou bom desempenho, mas foi menos investigado em comparação aos outros instrumentos. Concluindo que, apesar dos três instrumentos serem úteis para o diagnóstico, o HCL-32 é melhor para casos de bipolaridade mais sutis, enquanto o MDQ é mais específico para TAB no geral.

Além disso, todos os questionários apresentam um elevado número de falso positivos, e portanto não são a melhor escolha para a atenção primária<sup>48</sup>.

Alguns novos instrumentos foram desenvolvidos para identificar pessoas jovens com alto risco de TAB, como, Early Phase Inventory for Bipolar Disorders, o Bipolar Prodrome Symptom Scale, Bipolar at-risk (BAR) Criteria e Semistructured Interview for Bipolar At Risk States, SIBARS<sup>21,49-52</sup>. Ademais, há uma nova ferramenta para diagnóstico de bipolaridade do tipo I, o Rapid Mood Screener (RMS), que foi avaliada por profissionais da área da saúde, dos quais 84% chegaram à conclusão de que o teste teria um impacto positivo na prática médica<sup>53</sup>.

Apesar dos avanços consideráveis na compreensão genética e neurobiológica do TAB, desafios significativos permanecem. A complexidade da doença, associada à sua alta heterogeneidade clínica, demanda uma abordagem personalizada que integre dados genéticos, ferramentas diagnósticas e história clínica do paciente<sup>54</sup>. O futuro do manejo do TAB depende de uma melhor compreensão da neurobiologia subjacente à doença e da identificação de biomarcadores confiáveis que permitam a personalização do tratamento<sup>24</sup>. Pesquisas adicionais focadas em pacientes nos estágios iniciais da doença, são cruciais para o avanço na gestão do TAB.

#### **4 CONCLUSÃO**

O presente estudo retrata a importância e a complexidade de uma estratégia preventiva e completa no diagnóstico do TAB. Essa condição mental se caracteriza por oscilações intensas de humor, que variam desde crises de mania até episódios depressivos, impactando profundamente a qualidade de vida do paciente, incluindo suas relações interpessoais, habilidades cognitivas, além de sua capacidade funcional.

É fundamental realizar um diagnóstico preciso e precoce para melhorar de forma significativa os resultados clínicos e o bem-estar dos pacientes. Identificar os sinais e sintomas do transtorno é crucial para iniciar o tratamento

correto e prevenir possíveis complicações no futuro, como pioras clínicas, impactos psicossociais negativos e maiores custos tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde. Os profissionais que trabalham com saúde mental precisam estar familiarizados com os critérios de diagnóstico e as nuances do transtorno, além de serem treinados para uso de escalas de avaliação e técnicas neurobiológicas emergentes, como biomarcadores, a fim de oferecer uma via promissora para reduzir o tempo de diagnóstico.

Além disso, a análise genética e a avaliação de fatores de risco, como histórico familiar, abrem portas para desenvolver estratégias personalizadas de intervenção precoce.

Para o avanço no diagnóstico precoce do TAB, é fundamental seguir investindo em pesquisas longitudinais e multicêntricas que permitam ampliar a compreensão da transição das fases pré-clínicas até o surgimento do transtorno. Outra estratégia seria desenvolver protocolos de triagem em ambientes de atenção primária, a fim de permitir que o profissional de saúde identifique precocemente o indivíduo com maior risco de desenvolver o transtorno, e na sequência, faça o encaminhamento adequado.

Portanto, o diagnóstico precoce e a intervenção preventiva são abordagens interessantes pois, além de diminuir os impactos do TAB, oferecem a possibilidade da clínica centrada no paciente, personalizando o tratamento para aquele perfil. Esta abordagem integrada e colaborativa será essencial para enfrentar os desafios do TAB e proporcionar uma assistência mais eficaz e compassiva aos indivíduos afetados.

## **REFERÊNCIAS**

1. Marlier K. Melancholia and Mania: The Historical Contributions of Aretaeus of Cappadocia and Emil Kraepelin. University of Calgary. 2020;
2. Pichot P. The birth of the bipolar disorder. *European Psychiatry*. 1995 Apr 16;10(1):1–10.

3. Ramos FA da C. Jean-Pierre Falret e a definição do método clínico em psiquiatria. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*. 2010 Jun;13(2):296–306.
4. Muller RJ. The synergy created by consolidating Adolf Meyer's psychobiology and existential psychiatry. *The Humanistic Psychologist*. 2022 Mar;50(1):121–52.
5. Ricardo Alberto Moreno. *Da Psicose Maníaco - Depressiva ao Espectro Bipolar*. 2º. 2008.
6. American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: Dsm-5* [Internet]. 5a ed. Artmed; 2014 [cited 2024 Nov 20]. Available from: <https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>
7. Zhang ZF, Huang J, Zhu XQ, Yu X, Yang HC, Xu XF, et al. Clinicodemographic correlates of psychotic features in bipolar disorder – a multicenter study in China. *BMC Psychiatry*. 2023 May 24;23(1):365.
8. Nierenberg AA, Agustini B, Köhler-Forsberg O, Cusin C, Katz D, Sylvia LG, et al. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder. *JAMA*. 2023 Oct 10;330(14):1370.
9. 'Goodwin F 'Jamison, K. *Manic-Depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression* [Internet]. 2nd ed. 2007 [cited 2024 Nov 10]. 144–144 p. Available from: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=hOHWEtEKEO4C&oi=fnd&pg=PR11&ots=HbPzx3IVSj&sig=gizYVoSGpdATy19fQQjCwBCIWQY&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=true](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=hOHWEtEKEO4C&oi=fnd&pg=PR11&ots=HbPzx3IVSj&sig=gizYVoSGpdATy19fQQjCwBCIWQY&redir_esc=y#v=onepage&q&f=true)
10. Dell'Osso B, Cremaschi L, Macellaro M, Cafaro R. Gender and Sex Issues in Bipolar Disorder. *Psychiatric Times*. 2022;
11. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10027):1561–72.

12. Balanzá-Martínez V, Tabarés-Seisdedos R. The prevalence of bipolar disorders in the general population: a growing trending topic? *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2015 Jun;37(2):91–2.
13. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar 7;68(3):241.
14. Lublóy Á, Keresztúri JL, Németh A, Mihalicza P. Exploring factors of diagnostic delay for patients with bipolar disorder: a population-based cohort study. *BMC Psychiatry*. 2020 Dec 19;20(1):75.
15. Luciano M. Affective Temperaments and Suicidality in Patients with Bipolar Disorder. *European Psychiatry*. 2022 Jun 1;65(S1):S40–1.
16. Santana GL, Wang YP. The co-occurrence of bipolar and substance-related disorders. *European Psychiatry*. 2007 Mar;22:S259.
17. Costa KM de Q, Góes RM de, Morais MMN de. A influência dos aspectos subjetivos na adesão ao tratamento do transtorno bipolar: uma revisão sistemática. *J Bras Psiquiatr*. 2021;70(4):330–7.
18. Força para hoje. Esperança para amanhã. Biblioteca Virtual em Saúde MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2021;
19. Schäfer M, Correll CU. Diagnostik und Früherkennung bipolarer Störungen. *Nervenarzt*. 2020 Mar 3;91(3):207–15.
20. 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 Feb;64(2):161–74.
21. Martini J, Leopold K, Pfeiffer S, Berndt C, Boehme A, Roessner V, et al. Early detection of bipolar disorders and treatment recommendations for help-seeking adolescents and young adults:

Findings of the Early Detection and Intervention Center Dresden. *Int J Bipolar Disord*. 2021 Jul 2;9(1):23.

22. Goes FS. Diagnosis and management of bipolar disorders. *BMJ*. 2023 Apr 12;e073591.

23. Post RM. The Kindling/Sensitization Model and Early Life Stress. In 2020. p. 255–75.

24. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*. 2013 May;381(9878):1654–62.

25. Townsend J, Altshuler LL. Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. *Bipolar Disord*. 2012 Jun 25;14(4):326–39.

26. Strakowski SM. Integration and Consolidation. In: Strakowski SM, editor. *The Bipolar Brain*. Oxford University Press; 2012. p. 253–74.

27. Adler CM, Adams J, DelBello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A, et al. Evidence of White Matter Pathology in Bipolar Disorder Adolescents Experiencing Their First Episode of Mania: A Diffusion Tensor Imaging Study. *American Journal of Psychiatry*. 2006 Feb 1;163(2):322–4.

28. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J Affect Disord*. 2014 Aug;164:130–8.

29. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Vieta E. Treatment of Functional Impairment in Patients with Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Jan 17;19(1):3.

30. Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, Gildengers A, Soares JC, Butters MA, et al. History of Bipolar Disorder and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2017 Apr;25(4):357–62.

31. Spano L, Marie-Claire C, Godin O, Leboyer M, Aouizerate B, Lefrere A, et al. Decreased telomere length in a subgroup of young individuals with bipolar disorders: replication in the FACE-BD cohort and association with the shelterin component POT1. *European Psychiatry*. 2024 Apr 27;67(S1):S219–S219.
32. Wray NR, Lee SH, Mehta D, Vinkhuyzen AAE, Dudbridge F, Middeldorp CM. Research Review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2014 Oct;55(10):1068–87.
33. O'Connell KS, Coombes BJ. Genetic contributions to bipolar disorder: current status and future directions. *Psychol Med*. 2021 Oct 21;51(13):2156–67.
34. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003 Nov 15;123C(1):48–58.
35. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *The Lancet*. 2009 Jan;373(9659):234–9.
36. Song J, Bergen SE, Kuja-Halkola R, Larsson H, Landén M, Lichtenstein P. Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders: a family-based study in the Swedish population. *Bipolar Disord*. 2015 Mar 13;17(2):184–93.
37. Côrte-Real B, Andrade G, Pestana PC, Duarte TA, Martins PT. Hereditary Features of Bipolar Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2019 Sep 12;21(5).
38. Álvarez-Cadenas L, García-Vázquez P, Ezquerra B, Stiles BJ, Lahera G, Andrade-González N, et al. Detection of bipolar disorder in the prodromal phase: A systematic review of assessment instruments. *J Affect Disord*. 2023 Mar;325:399–412.

39. Howes OD, Falkenberg I. Early Detection and Intervention in Bipolar Affective Disorder: Targeting the Development of the Disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2011 Dec 18;13(6):493–9.
40. Berk M, Dodd S, Callaly P, Berk L, Fitzgerald P, de Castella AR, et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord.* 2007 Nov;103(1–3):181–6.
41. 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 Aug 14;41(8):1567–77.
42. Silva BMB de M, Vieira JF, Sousa TBM, Souza JCP. Cronobiologia do transtorno afetivo bipolar: uma revisão narrativa. *Debates em Psiquiatria.* 2022 Jul 18;12:1–22.
43. Angst J, Gamma A, Endrass J. Risk factors for the bipolar and depression spectra. *Acta Psychiatr Scand.* 2003 Oct 4;108(s418):15–9.
44. Howes OD, Falkenberg I. Early Detection and Intervention in Bipolar Affective Disorder: Targeting the Development of the Disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2011 Dec 18;13(6):493–9.
45. Haenisch F, Cooper JD, Reif A, Kittel-Schneider S, Steiner J, Leweke FM, et al. Towards a blood-based diagnostic panel for bipolar disorder. *Brain Behav Immun.* 2016 Feb;52:49–57.
46. Scott J. Bipolar disorder: from early identification to personalized treatment. *Early Interv Psychiatry.* 2011 May;5(2):89–90.
47. Young AH, MacPherson H. Detection of bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry.* 2011 Jul 2;199(1):3–4.
48. Carvalho AF, Takwoingi Y, Sales PMG, Soczynska JK, Köhler CA, Freitas TH, et al. Screening for bipolar spectrum disorders: A

comprehensive meta-analysis of accuracy studies. *J Affect Disord.* 2015 Feb;172:337–46.

49. Leopold K, Pfennig A, Severus E, Bauer M. Prävention bipolarer Störungen. *Nervenarzt.* 2013 Nov 12;84(11):1310–5.

50. Correll CU, Hauser M, Penzner JB, Auther AM, Kafantaris V, Saito E, et al. Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord.* 2014 Aug 5;16(5):478–92.

51. Bechdorf A, Ratheesh A, J. Wood S, Tecic T, Conus P, Nelson B, et al. Rationale and First Results of Developing At-Risk (Prodromal) Criteria for Bipolar Disorder. *Curr Pharm Des.* 2012 Feb 1;18(4):358–75.

52. Fusar-Poli P, De Micheli A, Rocchetti M, Cappucciati M, Ramella-Cravaro V, Rutigliano G, et al. Semistructured Interview for Bipolar At Risk States (SIBARS). *Psychiatry Res.* 2018 Jun;264:302–9.

53. Thase ME, Stahl SM, McIntyre RS, Matthews-Hayes T, Rolin D, Patel M, et al. Screening for Bipolar I Disorder and the Rapid Mood Screener. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2023 Apr 25;25(2).

54. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *The Lancet.* 2013 May;381(9878):1663–71.