



Uma abordagem geral do transtorno bipolar

An overview of bipolar disorder

Una visión general del trastorno bipolar

Eluíza Ramos Silva Nogueira Porto¹, Catherine Ramos de Medeiros Oliveira¹, Thauana Ribeiro de Carvalho Neves, Marcos Antonio Mendonça¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características do Transtorno Bipolar (TB). **Revisão bibliográfica:** O TB envolve episódios afetivos de mania e depressão como sintomas clínicos primários juntamente com sintomas de déficit cognitivo, que juntos podem levar a uma redução geral da qualidade de vida. Além disso, os sintomas do transtorno bipolar podem existir em um espectro com indivíduos apresentando vários graus de sintomas, e características do espectro bipolar, como aumento da atividade motora, hipersonia, hiperfagia ou irritabilidade. Desequilíbrio de neurotransmissores, estresse oxidativo (OS) e causas genéticas são alguns dos fatores que têm sido associados à fisiopatologia do TB. **Considerações finais:** O transtorno bipolar é uma doença mental crônica com ônus significativo para o indivíduo, sociedade e sistema de saúde. Este transtorno é, muitas vezes, comórbido com uso de drogas, transtornos de ansiedade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, aumentando o risco de suicídio. Nesse contexto, é ideal que seja tratada por uma equipe multidisciplinar com tratamento farmacológico e psicoterapia adjuvante. A terapêutica medicamentosa de primeira linha é o lítio.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, Lítio, Mania.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Bipolar Disorder (BD). **Bibliographic review:** BD involves affective episodes of mania and depression as primary clinical symptoms along with symptoms of cognitive impairment, which together can lead to a general reduction in quality of life. In addition, the symptoms of bipolar disorder can exist on a spectrum with individuals exhibiting varying degrees of symptoms, and features of the bipolar spectrum such as increased motor activity, hypersomnia, hyperphagia, or irritability. Neurotransmitter imbalance, oxidative stress (OS) and genetic causes are some of the factors that have been associated with the pathophysiology of BD. **Final considerations:** Bipolar disorder is a chronic mental illness with significant burden for the individual, society and the health system. This disorder is often comorbid with drug use, anxiety disorders, and attention deficit hyperactivity disorder, increasing the risk of suicide. In this context, it is ideal that it be treated by a multidisciplinary team with pharmacological treatment and adjuvant psychotherapy. First-line drug therapy is lithium.

Keywords: Bipolar disorder, Lithium, Mania.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características del Trastorno Bipolar (TB). **Revisión bibliográfica:** El TB involucra episodios afectivos de manía y depresión como síntomas clínicos primarios junto con síntomas de deterioro cognitivo, que en conjunto pueden conducir a una reducción general de la calidad de vida. Además, los síntomas del trastorno bipolar pueden existir en un espectro con individuos que exhiben diversos grados de síntomas y características del espectro bipolar, como aumento de la actividad motora, hipersomnia, hiperfagia o irritabilidad. El desequilibrio de neurotransmisores, el estrés oxidativo (EO) y las causas genéticas son algunos de los factores que se han asociado con la fisiopatología del TB. **Consideraciones finales:** El trastorno bipolar es una enfermedad mental crónica con una carga importante para el individuo, la sociedad y el sistema de salud. Este trastorno a menudo es comórbido con el consumo de drogas, los trastornos de ansiedad y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, lo que aumenta el riesgo de suicidio. En este contexto, es ideal que sea tratada por un equipo multidisciplinario con tratamiento farmacológico y psicoterapia adyuvante. El tratamiento farmacológico de primera línea es el litio.

Palabras clave: Trastorno bipolar, Litio, Manía.

INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é um transtorno neuropsiquiátrico caracterizado por perturbações graves e flutuação do humor e consiste na sexta principal causa de incapacidade em todo o mundo. De acordo com a última edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), transtornos bipolares e relacionados envolvem episódios afetivos de mania ou hipomania e depressão como sintomas clínicos primários juntamente com sintomas de déficit cognitivo, que juntos podem levar a uma redução geral da qualidade de vida (AKINHANMI MO, et al., 2018; YOON S, et al., 2021). Além disso, os sintomas do transtorno bipolar podem existir em um espectro com indivíduos apresentando vários graus de sintomas, e características do espectro bipolar, como aumento da atividade motora, hipersonia, hiperfagia ou irritabilidade (MADIREDDY S e MADIREDDY S, 2022; CERIMELE JM, et al., 2019).

Desequilíbrio de neurotransmisores, estresse oxidativo (OS) e causas genéticas são alguns dos fatores que têm sido associados à fisiopatologia do TB. O TB carrega o maior risco de suicídio em comparação com todas as outras doenças psiquiátricas e está associado a prejuízos no funcionamento cognitivo, qualidade de vida, alta sobrecarga do cuidador e custos sociais substanciais. A comorbidade é comum, especialmente com transtornos de ansiedade e uso de substâncias, ambos os quais têm sido associados a pior curso e qualidade de vida, bem como maior probabilidade de tentativas de suicídio (KRAISS JT, et al., 2021; MADIREDDY S e MADIREDDY S, 2022; LOVAS DA e SCHUMAN-OLIVIER Z, 2018).

O transtorno bipolar não detectado está associado ao comprometimento funcional, qualidade de vida reduzida e mortalidade prematura por lesões e doenças médicas crônicas, destacando a necessidade de diagnóstico preciso e alta qualidade de atendimento para indivíduos com transtorno bipolar (CERIMELE JM, et al., 2019). O TB é notável entre os diagnósticos psiquiátricos para sintomas maníacos, depressivos e psicóticos, todos sendo características centrais. Canonicamente, o TB é descrito como episódios alternados de mania e depressão. Na realidade, os indivíduos que recebem esse diagnóstico são clinicamente heterogêneos, variando quanto à sintomatologia, comorbidade e curso longitudinal (CHARNEY AW, et al., 2020).

O TB é classificado em tipo I que é caracterizado pela alternância ou entrelaçamento de episódios maníacos, hipomaníacos e depressivos entre os períodos de eutimia. O transtorno bipolar II, por outro lado, é definido por um padrão de fases depressivas e hipomaníacas sem os episódios maníacos completos típicos do transtorno bipolar I. Além disso, foi relatado que os pacientes com transtorno bipolar II passam mais tempo na fase depressiva do que na fase hipomaníaca/maníaca em comparação com o transtorno bipolar I. O transtorno bipolar está associado a incapacidade funcional significativa e qualidade de vida reduzida e impõe um ônus econômico substancial ao sistema de saúde (JAIN R, et al., 2022).

O transtorno bipolar é um transtorno psiquiátrico vitalício com sérias consequências negativas para os indivíduos afetados, parentes próximos e a sociedade como um todo. Devido a sua cronicidade e sérios impactos na qualidade de vida, torna-se essencial o conhecimento acerca dessa doença a fim de propiciar um adequado diagnóstico e tratamento multiprofissional a fim de mitigar esses impactos. O objetivo do estudo foi analisar as características do Transtorno Bipolar.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

O transtorno bipolar (TB), anteriormente chamado de doença maníaco-depressiva, é uma doença psiquiátrica grave e altamente mórbida que foi classificada como uma das 20 principais causas médicas de incapacidade, cuja prevalência é de 1,3% a 5,0% durante a vida e na juventude varia de 2,9% a 3,9%. Apenas em 2017, aproximadamente 46 milhões de pessoas em todo o mundo foram diagnosticadas com TB e estima-se que este transtorno afeta até 4,3% dos pacientes de cuidados primários e compreende uma parcela significativa das populações clínicas de saúde mental (NG VWS, et al., 2021; FARRELL A, et al., 2022).

O TB é diagnosticado com mais frequência entre 18 e anos de idade e é episódico, com exacerbações frequentemente presentes em momentos de estresse. Entre as mulheres, o maior risco ao longo da vida para o primeiro aparecimento de transtorno bipolar ou recorrência do episódio de humor ocorre no período perinatal, definido como durante a gravidez ou dentro de um ano após o parto. As estimativas de mulheres com transtorno bipolar que apresentam um episódio de humor durante o período perinatal variam de 60 a 70%. No período perinatal a TB está associada a maior risco de psicose pós-parto, que pode estar associada a suicídio e infanticídio (MASTERS GA, et al., 2019; BHAT A, et al., 2018; ALBERTINI E, et al., 2019).

Demonstrou-se que o TB é o transtorno psiquiátrico com as taxas mais altas de suicídio consumado em dois grandes estudos de coorte. Além disso, está frequentemente associada a maiores riscos de autoagressão e mortalidade em relação à população em geral, criando uma enorme carga de doença para os pacientes e para a sociedade. As taxas de recaída permanecem altas, apesar dos tratamentos disponíveis, e no ano após a hospitalização por episódio maníaco, dois terços dos pacientes não retornam ao trabalho. Pobreza, falta de moradia e encarceramento são muito comuns (LIMA IMM, et al., 2018; JENSEN RN, et al., 2021; NG VWS, et al., 2021).

Classificação do transtorno bipolar

As duas principais categorias de TB são tipo I (TB-I) e tipo II (TB-II). O TB-I é caracterizado por pelo menos um episódio maníaco, envolvendo atividade aumentada, libido e pensamento grandioso, seguido por um episódio hipomaniaco ou depressivo. Por outro lado, o TB-II inclui pelo menos um episódio hipomaniaco e depressivo, mas não se apresenta com episódios maníacos (MADIREDDY S e MADIREDDY S, 2022).

Fatores de risco e etiologia

O status de alto risco para o desenvolvimento do transtorno bipolar foi definido por critérios familiares – a presença de pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau com história de transtorno bipolar I ou II ao longo da vida ou critérios clínicos pela presença de episódios afetivos subsindrômicos que não atendem aos critérios completos do DSM-5 para transtorno bipolar I/II quanto à duração e gravidade. Jovens que têm risco familiar para TB e apresentam depressão, ansiedade, instabilidade de humor e sintomas maníacos subliminares têm 49% de risco de conversão para TB. Evidências recentes levantaram a hipótese de que o TB é uma doença progressiva, cuja trajetória começa a partir de sintomas não relacionados ao humor específicos, como os dos transtornos de ansiedade na infância, e continua com depressão ou episódios hipomaniacos subliminares na adolescência e início da idade adulta, até o início do primeiro episódio de humor completo (PALSSON E, et al., 2022).

Grandes estudos de linhagem mostram que o BD se agrega em famílias. O risco relativo para parentes de primeiro grau de pacientes com TB é de aproximadamente 7 a 10. A taxa de concordância para gêmeos monozigóticos é maior (0,5 a 0,6) do que para gêmeos dizigóticos (0,39 a 0,43), fornecendo estimativas de

hereditariedade (79 a 93%) que sugerem que a variação genética explica um grande componente de risco. O TB I parece agregar-se mais nas famílias do que o TB II (CHARNEY AW, et al., 2020).

O TB é um distúrbio complexo que envolve fatores ambientais, sociais e genéticos. Os processos biológicos na fisiopatologia do TB incluem perturbações do desenvolvimento cerebral, cronobiologia e neuroplasticidade; sinalização apoptótica, inflamatória, neurotrófica, neurotransmissora e de cálcio deficiente; estresse oxidativo e nitrosativo; estresse do retículo endoplasmático; bem como disfunção mitocondrial. Como o lobo parietal dá suporte à cognição, atenção e memória, ele está muito envolvido na progressão da TB. Alguns pacientes com TB exibem neuroprogressão, que é caracterizada por alterações progressivas na neuroanatomia, incluindo diminuição do volume do hipocampo, aumento do tamanho do ventrículo lateral e diminuição da espessura cortical. Essas alterações neuroanatômicas estão associadas ao comprometimento funcional (MADIREDDY S e MADIREDDY S, 2022).

Quadro clínico e diagnóstico

O transtorno bipolar é uma doença mental crônica caracterizada por uma alternância entre mania ou hipomania e depressão. Embora os sintomas depressivos normalmente predominem em indivíduos com TB, a marca diagnóstica clínica é a presença de episódios maníacos ou hipomaníacos. Durante os episódios de mania ou hipomania, o paciente pode apresentar sintomas relacionados ao humor elevado, incluindo euforia, sensação de grandeza, hiperatividade, aumento da atividade sexual, diminuição da necessidade de sono, comportamentos de risco, irritabilidade e agressividade. Por outro lado, os episódios de depressão são caracterizados por anedonia, tristeza, sintomas vegetativos e retardo psicomotor. Episódios mistos se manifestam como estados simultâneos de mania e depressão. Frequentemente está associada a funcionalidade prejudicada (MADIREDDY S e MADIREDDY S, 2022; CERIMELE JM, et al., 2019).

Cerca de 14-59% dos indivíduos com TB relatam ideação suicida; 25 a 50% tentam o suicídio e quase 20% morrem devido ao suicídio. Além disso, a DB também está associada ao aumento do risco de mortalidade por outras condições médicas, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, causas externas de lesões e doenças respiratórias. A expectativa de vida diminui em média 9 anos em indivíduos com DB em comparação com a população em geral (SCAINI G, et al., 2020).

O diagnóstico de transtorno da PA pode ser difícil e apenas 52% dos adultos com transtorno de TB são diagnosticados com precisão por seu primeiro ou segundo profissional de saúde mental. Uma minoria significativa de adultos com transtorno de TB, 34%, não é diagnosticada com precisão por 10 anos de doença ou mais. Isso pode ocorrer porque os médicos frequentemente diagnosticam e tratam a depressão sem reconhecer a mania. De fato, 25% dos adultos com transtorno da TB recebem inicialmente um diagnóstico de depressão unipolar, e estima-se que até 30% dos pacientes que apresentam depressão são melhor diagnosticados como tendo TB (FARRELL A, et al., 2022).

Tratamento do transtorno bipolar em adultos

O lítio ainda é o padrão-ouro das terapias bipolares e ainda é amplamente utilizado, apesar dos recentes avanços na área e do aumento do uso de antipsicóticos e antiepiléticos específicos. No entanto, é verdade que seu uso está diminuindo constantemente. Este medicamento tem numerosos efeitos neuroprotetores, neurotróficos e neuroplásticos (MADIREDDY S e MADIREDDY S, 2022).

O principal uso do lítio é para o tratamento do transtorno bipolar (DB), embora pareça também ser útil na potencialização de antidepressivos na depressão unipolar refratária, no tratamento da esquizofrenia, bem como em uma variedade de transtornos caracterizados por impulsividade e agressão. A ideia geral é que o lítio manifesta uma eficácia robusta para todas as fases do tratamento da TB. Além de ser o estabilizador de humor convencionalmente usado para melhorar a fisiopatologia do TB, o lítio tem alguma atividade antidepressiva. Supõe-se que os efeitos terapêuticos do lítio estejam parcialmente ligados às suas capacidades antioxidantes (MADIREDDY S e MADIREDDY S, 2022; FOUNTOULAKIS KN, et al., 2022). O tratamento com lítio exige testes regulares de níveis séricos e monitoramento da função tireoidiana e renal. A desidratação pode resultar no aumento dos níveis de lítio. Recomenda-se que as concentrações séricas de lítio estejam na faixa de 0,4 a 1,2 mmol/l (FOUNTOULAKIS KN, et al., 2022; BENCSIK J, et al., 2020).

Os tratamentos iniciais recomendados pelas diretrizes para depressão bipolar I são antipsicóticos atípicos (por exemplo, lurasidona e cariprazina), estabilizadores de humor (por exemplo, lamotrigina e lítio) ou terapia adjuvante (ou seja, um estabilizador de humor e um antipsicótico atípico). Na depressão bipolar I, a terapia antidepressiva é recomendada apenas como uma opção terapêutica de quarta linha adjuvante aos estabilizadores de humor. Para mania bipolar I, os tratamentos recomendados pelas diretrizes não incluem antidepressivos. Em vez disso, os tratamentos iniciais recomendados são estabilizadores de humor e antipsicóticos atípicos como monoterapia ou uma combinação de ambos para casos graves ou que requerem hospitalização; além disso, a terapia eletroconvulsiva também é recomendada para casos graves, como emergência médica ou se a farmacoterapia for insuficiente (JAIN R, et al., 2022; POST RM e GRUNZE H, 2021).

Para depressão aguda bipolar II, a quetiapina é recomendada como tratamento de primeira linha, com lítio, lamotrigina, bupropiona, sertralina e venlafaxina recomendadas como opções de tratamento de segunda linha. As diretrizes não oferecem sugestões específicas para o tratamento agudo de episódios de hipomania, mas afirmam que as evidências clínicas sugerem que medicamentos antimaniacos também são eficazes em episódios de hipomania. As opções de tratamento de manutenção de primeira linha para transtorno bipolar II incluem quetiapina, lítio e lamotrigina (JAIN R, et al., 2022).

Há um crescente reconhecimento de que a farmacoterapia sozinha não pode prevenir recorrências do transtorno bipolar ou aliviar totalmente os sintomas pós-episódio ou comprometimento funcional. A psicoterapia, quando fornecida, é vista como um tratamento adjuvante. Evidências de ensaios clínicos randomizados (RCTs) indicam que a combinação de farmacoterapia com psicoterapias manuais - incluindo terapia cognitivo-comportamental (TCC), terapia focada na família, terapia de ritmo interpessoal e social (IPSRT) e psicoeducação em grupo - é mais eficaz do que a farmacoterapia sozinha em estabilização dos sintomas e redução das recorrências entre pacientes ambulatoriais com transtorno bipolar (MIKLOWITZ DJ, et al., 2021).

Transtorno bipolar em crianças e adolescentes

Anteriormente, considerava-se que o transtorno bipolar ocorria apenas raramente, ou nunca, em crianças e adolescentes. No entanto, nos últimos 20 anos, um corpo de literatura científica cresceu apoiando a validade dos diagnósticos bipolares nessa faixa etária e as taxas de diagnóstico aumentaram dramaticamente. Esses desenvolvimentos criaram controvérsia e geraram preocupações de que pacientes pediátricos agora estão sendo superdiagnosticados com transtorno bipolar. No entanto, entre 50% e 66% dos adultos com transtorno bipolar bem diagnosticado relatam início antes dos 19 anos de idade, e 15%-28% tiveram início antes dos 13 anos de idade; esses dados indicam que o transtorno bipolar pode ser mais comum nessa população do que geralmente se acredita, afetando potencialmente até 2 milhões de crianças apenas nos Estados Unidos (FINDLING RL e CHANG KD, 2018).

Dados epidemiológicos indicaram que 2,2% dos adolescentes nos Estados Unidos têm um transtorno do espectro bipolar. Um estudo demonstrou que em 27,7% dos pacientes, o início do transtorno ocorre aos 12 anos ou antes, e em 37,6% entre os 13 e 18 anos. Em comparação com o transtorno bipolar de início na idade adulta, o transtorno bipolar pediátrico está associado a um curso mais grave da doença, maior resistência ao tratamento, maior risco de abuso de substâncias e tendências suicidas e piores resultados psicossociais. O TB é a quarta principal causa de incapacidade entre adolescentes em todo o mundo, e a taxa de suicídio associada é 20 a 30 vezes maior do que na população em geral (CICHÓN L, et al., 2020; POST RM e GRUNZE H, 2021; FINDLING RL e CHANG KD, 2018; YEE CS, et al., 2019).

O diagnóstico, especialmente em crianças pré-púberes, é desafiador e ainda mais complicado pela ocorrência comum de outras condições, particularmente o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), com sintomas sobrepostos (YEE CS, et al., 2019; FINDLING RL e CHANG KD, 2018). A depressão é um dos indicadores mais comuns do transtorno bipolar pediátrico e geralmente é o primeiro sintoma de apresentação. Quando os pacientes pediátricos apresentam depressão, certas variáveis estão associadas a um risco aumentado de um desfecho bipolar e devem levar os médicos a rastrear episódios maniacos passados e monitorar episódios futuros. Essas variáveis incluem um início rápido de depressão, retardo

psicomotor, psicose, hipomania farmacológica, TDAH com instabilidade de humor, labilidade de humor e história familiar de transtornos de humor (especialmente transtorno bipolar) (FINDLING RL e CHANG KD, 2018).

Uma vez que a DB é uma doença vitalícia com alto risco de recaída e incapacidade sustentada, o tratamento farmacológico profilático eficaz, especificamente na população juvenil, é um componente altamente prevalente do tratamento. As diretrizes recomendam o uso de baixas doses de antipsicóticos de segunda geração (ASGs) como primeira escolha para tratamento de longo prazo Tratamento de TB juvenil, particularmente agentes com baixo risco de ganho de peso e hiperprolactinemia, e lítio sozinho ou com valproato como opções secundárias (YEE CS, et al., 2019).

As opções aprovadas pela Food Drug Administration (FDA) americana para um episódio maníaco agudo no TB juvenil incluem aripiprazol, asenapina, risperidona ou quetiapina para pacientes com idade ≥ 10 anos e lítio ou olanzapina para adolescentes de 12 ou 13 a 18 anos (YEE CS, et al., 2019; POST RM e GRUNZE H, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transtorno bipolar é uma doença mental crônica com ônus significativo para o indivíduo, sociedade e sistema de saúde. Este transtorno é, muitas vezes, comórbido com uso de drogas, transtornos de ansiedade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, aumentando o risco de suicídio. Nesse contexto, é ideal que seja tratada por uma equipe multidisciplinar com tratamento farmacológico e psicoterapia adjuvante. A terapêutica medicamentosa de primeira linha é o lítio.

REFERÊNCIAS

1. AKINHANMI MO, et al. Racial disparities in bipolar disorder treatment and research: a call to action. *Bipolar Disord*, 2018; 20(6): 506-514.
2. ALBERTINI E, et al. Psychopharmacological Decision Making in Bipolar Disorder During Pregnancy and Lactation: A Case-by-Case Approach to Using Current Evidence. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2019; 17(3): 249-258.
3. BENCSIK J, et al. Bipolar affective disorder - Perspectives on Developmental Psychopathology. *Neuropsychopharmacol Hung*, 2020; 22(3): 121-128.
4. BHAT A, et al. Pregnant and Postpartum Women With Bipolar Disorder: Taking the Care to Where They Are. *Psychiatr Serv*, 2018; 69(12): 1207-1209.
5. CERIMELE JM, et al. Bipolar disorder in primary care: a qualitative study of clinician and patient experiences with diagnosis and treatment. *Fam Pract*, 2019; 36(1): 32-37.
6. CHARNEY AW, et al. On the diagnostic and neurobiological origins of bipolar disorder. *Transl Psychiatry*, 2020; 10(1): 118.
7. CICHÓN L, et al. Clinical picture and treatment of bipolar affective disorder in children and adolescents. *Psychiatr Pol*, 2020; 54(1): 35-50.
8. DEL FAVERO E, et al. The Management of Prodromal Symptoms of Bipolar Disorder: Available Options and Future Perspectives. *Medicina (Kaunas)*, 2021; 57(6): 545. doi: 10.3390/medicina57060545. PMID: 34071356; PMCID: PMC8229021.
9. FARRELL A, et al. A systematic review of the literature on telepsychiatry for bipolar disorder. *Brain Behav*, 2022; 12(10): e2743.
10. FINDLING RL, CHANG KD. Improving the Diagnosis and Treatment of Pediatric Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*, 2018; 79(2): su17023ah3c.
11. FOUNTOULAKIS KN, et al. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2022; 54: 100-115.
12. JAIN R, et al. Treatment Patterns Among Patients with Bipolar Disorder in the United States: A Retrospective Claims Database Analysis. *Adv Ther*, 2022; 39(6): 2578-2595.

13. JENSEN RN, et al. Anxiety in patients with bipolar affective disorder. *Ugeskr Laeger*, 2021; 183(22): V12200973.
14. KRAISS JT, et al. Exploring factors associated with personal recovery in bipolar disorder. *Psychol Psychother*, 2021; 94(3): 667-685.
15. LIMA IMM, et al. Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. *Clin Psychol Rev*, 2018; 59: 126-136.
16. LOVAS DA, SCHUMAN-OLIVIER Z. Mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*, 2018; 240: 247-261.
17. MADIREDDY S, MADIREDDY S. Therapeutic Interventions to Mitigate Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress-Induced Damage in Patients with Bipolar Disorder. *Int J Mol Sci*, 2022; 23(3): 1844.
18. MASTERS GA, et al. Positive screening rates for bipolar disorder in pregnant and postpartum women and associated risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*, 2019; 61: 53-59.
19. MIKLOWITZ DJ, et al. Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2021; 78(2): 141-150.
20. NG VWS, et al. Bipolar disorder prevalence and psychotropic medication utilisation in Hong Kong and the United Kingdom. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2021; 30(11): 1588-1600.
21. PALSSON E, et al. Cohort profile: the Swedish National Quality Register for bipolar disorder(Bipolär). *BMJ Open*, 2022; 12(12): e064385.
22. POST RM, GRUNZE H. The Challenges of Children with Bipolar Disorder. *Medicina (Kaunas)*, 2021; 57(6): 601.
23. SCAINI G, et al. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Braz J Psychiatry*, 2020; 42(5): 536-551.
24. YEE CS, et al. Maintenance Pharmacological Treatment of Juvenile Bipolar Disorder: Review and Meta-Analyses. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019; 22(8): 531-540.
25. YOON S, et al. Altered functional activity in bipolar disorder: A comprehensive review from a large-scale network perspective. *Brain Behav*, 2021; 11(1): e01953.