



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

LORENA NEVES COSTA DA SILVA

**A RELAÇÃO ENTRE O TEMPO DE DOENÇA NÃO TRATADA DO TRANSTORNO
BIPOLAR E INDICADORES DE HOSPITALIZAÇÃO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR – BA

2023

LORENA NEVES COSTA DA SILVA

**A RELAÇÃO ENTRE O TEMPO DE DOENÇA NÃO TRATADA DO TRANSTORNO
BIPOLAR E INDICADORES DE HOSPITALIZAÇÃO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no quarto ano de Medicina.

Orientador(a): Lucas Araújo de Freitas

Coorientador(a): Juliana Socorro Casqueiro

SALVADOR – BA

2023

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais. Todos os meus sonhos e conquistas são graças a tudo que vocês fizeram e continuam fazendo por mim. Não há nada no meu ser que não tenha um toque vocês, todos os meus jeitos, trejeitos, risos e choros me fazem vocês e por isso sou feliz. Tenho muita honra de dizer que sou filha de Ronnie e Elianete.

Agradeço a meu irmão mais velho, Lucas. Você não é muito fã de declarações, mas eu sou. Você é e sempre será meu primeiro melhor amigo. Obrigada por tanto apoio, incentivo e por ser uma inspiração de dedicação e comprometimento na minha vida. Todo mundo diz que parecemos, ainda bem, tento parecer com você em tudo.

Claro, não posso esquecer de agradecer a meu filho shih tzu, Theodoro, que ficou muito tempo me encarando enquanto eu escrevia esse trabalho

Dedico este trabalho a minha família. Tudo que fiz e farei é por vocês e com vocês.

RESUMO

SILVA, LORENA NEVES COSTA DA. A relação entre o tempo de doença não tratada do transtorno bipolar e indicadores de hospitalização: uma revisão sistemática. 2023;

INTRODUÇÃO: O Transtorno Bipolar (TB) é uma doença mental crônica, caracterizada por episódios de mania e depressão maior, o que causa um impacto na qualidade de vida e funcionalidade. Além disso, o TB está associado também a mudanças cognitivas, físicas e comportamentais. No entanto, o portador de tal transtorno leva em média 6-10 anos para ter seu diagnóstico e tratamento ideal. Assim, há uma relação entre o tempo de doença não tratada e a necessidade de hospitalização desses pacientes, visto a demora de uma intervenção adequada. **OBJETIVO:** Sumarizar as evidências científicas sobre a duração de doença não tratada com a ocorrência de hospitalização de pacientes portadores de TB. **MÉTODO:** Revisão sistemática, conduzida de acordo com a metodologia PRISMA, utilizando as bases de dados MEDLINE via PubMed, The Cochrane Library, LILACS e SciELO. Foi utilizada a escala JBI para análise de risco de viés. **RESULTADOS:** Foram identificados 24 estudos, desses foram incluídos 7 artigos. Os artigos selecionados foram todos escritos em inglês, realizados na Espanha e Itália, entre os anos de 2015 e 2022. Os tamanhos das amostras dos estudos variaram entre 119 e 1675. Todos os pacientes foram diagnosticados pelo DSM-V e DSM-IV-TR. A duração média de doença não tratada entre os pacientes envolvidos teve uma variação entre 1,015 a 15,7 anos. Dentre os 7 estudos, 6 mostraram a maior prevalência de hospitalizações em pacientes com maior tempo de doença não tratada (duration of untreated disease – DUI), além disso, muitos dos participantes dos estudos foram diagnosticados com diferentes transtornos mentais, como depressão, esquizofrenia, entre outros. **CONCLUSÃO:** Foi observada uma relação diretamente proporcional entre o tempo de doença não tratada e o número de hospitalizações na maior parte dos artigos.

“Palavras-chaves”: Transtorno Bipolar, Hospitalização, tempo de doença não tratada e Revisão Sistemática

ABSTRACT

SILVA, LORENA NEVES COSTA DA. The relationship between untreated illness time in bipolar disorder and hospitalization indicator: a systematic review. 2023;

BACKGROUND: The Bipolar Disorder (BD) is a mental illness, characterized by manic episodes and major depression, which impacts quality of life and functionality. Furthermore, BD is also associated with cognitive, physical and behavioral disorders. However, the patient with this disorder takes on average 6-10 years to have the diagnostic and ideal treatment. Thereby, there is a relationship between the time of untreated illness and the need for hospitalization of these patients, given the delay in adequate intervention. **OBJECTIVE:** Summarize the scientific evidence on the duration of the untreated illness with the occurrence of hospitalization in patients with bipolar disorders. **METHOD:** Systematic review, based on PRISMA methodology, using the MEDLINE by PubMed, The Cochare Library, LILACS e SciELO databases. The JBI scale was used for risk of bias analyses. **RESULTS:** 24 studies were identified, of which 7 articles were included. The selected articles were all written in English, carried out in Spain and Italy, between 2015 and 2022. Stude sample sizes ranged between 119 and 1675. All patients were diagnoses by DSM-V and DSM-IV-TR. The average duration of untreated disease among the patients involved ranges from 1,015 to 15.7 years. Among the 7 studies, 6 of them showed higher prevalence of hospitalization in patients with longer duration of untreated disease (DUI), furthermore, many of the patients who participated in the studies were diagnosed with different mental disorders, such as major depression disorder or schizophrenia. **CONCLUSION:** A directly proportional relationship was observed between the time of untreated illness and the number of hospitalizations.

“Keywords”: Bipolar Disorder, Hospitalization, Duration of untreated illness, DUI and Systematic Review.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVO	9
	2.1. OBJETIVO GERAL	9
	2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	10
	3.1 HISTÓRICO	10
	3.2 DEFINIÇÃO	10
	3.3 DIAGNÓSTICO	13
	3.4 TRATAMENTO	14
	3.5 CURSO, QUADRO CLÍNICO E COMORBIDADE DO TRANSTORNO	15
4	MÉTODOS	17
	4.1 DESENHO DO ESTUDO	17
	4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA	17
	4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	18
	4.4 PROCESSO DE SELEÇÃO	18
	4.5 VARIÁVEIS	18
	4.6 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	18
	4.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E RISCO DE VIÉS.....	19
	4.8 QUESTÕES ÉTICAS	19
5	RESULTADOS	20
6	DISCUSSÃO	26
7	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) é uma doença mental crônica, caracterizada pela recorrência de episódios de mania e depressão maior que resultam em impacto na funcionalidade, sendo associado também a mudanças cognitivas, físicas e comportamentais (1). O TB é um transtorno que possui um curso muito variável, podendo resultar na diminuição global de qualidade de vida (2).

O TB pode ser dividido em duas categorias, tipo I e tipo II. De acordo com o Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5-TR), para o diagnóstico do TB tipo I, é necessário que seja relatado pelo menos um episódio de mania. No caso do TB tipo II, é necessária a presença de pelo menos um episódio de hipomania e um de depressão maior (3).

A estimativa sobre a prevalência do TB tende a variar. A Iniciativa Mundial de Pesquisa de Saúde Mental, reporta a prevalência de 2,1%, sendo que, desses, 0,6% correspondem a portadores de TB I, 0,4% correspondem a TB II e 1,4% inclui os tipos subliminares (4). De forma geral, o transtorno afeta indivíduos de sexo masculino e feminino de forma igualitária (5) e o início da doença costuma ocorrer na idade adulta jovem, sendo que mais de 70% destes manifestam os sintomas antes dos 25 anos (6).

No entanto, é sabido que indivíduos com TB demoram cerca de 6-10 anos após o primeiro contato com profissionais de saúde para obter o diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento adequado. Isso se deve a diversos fatores, como a dificuldade de acesso a serviços de saúde mental e também características próprias da doença. Pacientes em episódios agudos de mania, por exemplo, podem possuir um juízo de realidade alterado e isto pode resultar em uma hesitação a procura de ajuda médica (1). Já em pacientes apresentando quadro hipomaniaco, muitas vezes seus sintomas não são reconhecidos por médicos e, mesmo quando são reconhecidos, os pacientes podem ser relutantes ao tratamento, uma vez que muitos portadores do transtorno enxergam o episódio de forma positiva, pelo aumento de energia e produtividade (1). A ajuda profissional é majoritariamente procurada em episódios de depressão (1), porém apenas 20% dos pacientes com TB em episódios depressivos possuem um diagnóstico de TB no primeiro ano após buscar tratamento (2).

O diagnóstico e tratamento precoces têm um grande impacto na saúde mental dos indivíduos e nas políticas de saúde pública. No TB, uma intervenção precoce previne impactos em âmbitos de desenvolvimento, psicossociais e neurológicos.

Dessa forma, nesta revisão sistemática, é estudada a relação entre o tempo de doença não tratada (duration of untreated illness – DUI) em pacientes portadores de TB e a necessidade de

hospitalização desses pacientes, tendo em vista o cenário onde o TB se insere, resumizando as evidências científicas sobre tal relação temporal.

2 OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GERAL

- Sumarizar as evidências científicas sobre DUI com a ocorrência e tempo de hospitalização de pacientes portadores de Transtorno Bipolar.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil epidemiológico e duração da doença não tratada de pacientes com TB.
- Comparar os estudos quanto ao país e características dos participantes.
- Analisar a associação entre DUI e o tempo de hospitalização de pacientes portadores de Transtorno Bipolar.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 HISTÓRICO

O TB foi um dos primeiros transtornos mentais a ser descrito. Areteu da Capadócia, foi o primeiro a ter reconhecido e associado os sintomas de depressão e mania. No entanto, seus achados foram despercebidos por muito tempo (7).

Falret, em 1854, criou o termo “*folie circulaire*”, loucura circular, que seria definido por episódios maníacos e depressivos separados por períodos de eutimia (8). Ademais, Falret também reconheceu que esse transtorno era mais comum em famílias que já apresentavam um caso anterior, assim, apontou para a existência de um fator genético (7). Em 1875, seus achados foram descritos como “psicose maníaco-depressiva” (7).

Ainda no século 19, Kraepelin possuía uma abordagem de diferenciação entre os transtornos causados por uma alteração do afeto, por isso, o TB foi encaixada no conceito de “insanidade maníaco-depressivo”, mais tarde, o próprio Kraepelin levantaria a heterogeneidade do conceito (9).

No entanto, autores contemporâneos, como Ballet, Pilcz e Ziehen, discordaram da abordagem proposta por Kraepelin, então esses mantiveram a distinção entre os transtornos de humor, diferenciando também mania, depressão e TB (8).

Mais à frente, em 1980, o nome “Transtorno Bipolar” foi adotado pelo DSM e houve a substituição do termo “depressão maníaca” (9).

3.2 DEFINIÇÃO

O TB inclui transtornos caracterizados por episódios depressivos e maníacos ou hipomaníacos, esses transtornos incluem o TB tipo I e tipo II (9).

Segundo o DSM-5-TR, existem alguns critérios para o diagnóstico de um episódio maníaco. Por conseguinte, a principal característica desse episódio é contida no critério A, que o descreve como um humor persistentemente elevado, aumento da energia para realizar atividades, com duração de pelo menos uma semana, estando presente quase todos os dias, na maior parte desses ou até a hospitalização se fazer necessária (3). Ademais, o episódio maníaco deve acompanhar 3 ou 4 sintomas do critério B, que inclui uma alteração na autoestima (inflada ou grandiosidade), redução na necessidade de sono, maior loquacidade ou pressão para continuar

falando, distraibilidade, aumento da atividade dirigida a objetivos ou agitação psicomotora e envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial de risco (3). Ademais, temos o critério C, que refere a perturbação do humor sendo capaz de causar prejuízo acentuado no funcionamento social e profissional do indivíduo, podendo inclusive levá-lo a hospitalização e o critério D, esse diz que as modificações não podem ser atribuídas ao uso de substâncias ou outras condições médicas (3).

Por causa de sua severidade, mania é considerada uma emergência médica, seu tratamento tem como objetivo uma rápida estabilização, melhora de sono, sendo comum também que esse tratamento envolva uma conduta para abstinência de droga e álcool (10). Quando em episódios agudos de mania, os pacientes podem necessitar de admissão compulsória, pois deve haver uma tentativa de gerenciar o risco, além disso, comportamentos muito agitados devem ser tratados agudamente com o uso de antipsicóticos ou benzodiazepínicos, podendo inclusive utilizar as duas medicações simultaneamente (1).

Por conseguinte, a definição de um episódio hipomaníaco também é feita em critérios pelo DSM-5-TR. No critério A, temos que esse episódio é caracterizado por um humor anormal, persistentemente elevado (expansivo ou irritável) e aumento anormal e persistente da atividade ou energia, a duração deve ser mínima de 4 dias, presentes na maior parte desses, quase todos os dias (3). O critério B nesse episódio é idêntico ao do episódio maníaco, necessitando também de 3 ou 4 dos sintomas descritos (3). Adiante, temos também o critério C, descrevendo que o episódio estará associado a uma mudança no funcionamento do indivíduo, o critério D, afirma que a perturbação no humor e a mudança do funcionamento não são observáveis por outras pessoas, o critério E, onde encontramos que o episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízos sociais e profissionais ou necessitar de hospitalização, e por fim, temos o critério F, no qual temos que o episódio não é atribuível a outras doenças associadas ou uso de substâncias (3).

Por último, na definição do episódio depressivo maior pelo DSM-5-TR temos a existência de 3 critérios. No critério A, temos uma lista de sintomas, os quais não podem ser atribuídos a outra condição médica, presentes no mínimo a 2 semanas e constituintes de uma mudança no funcionamento anterior e obrigatoriamente devem incluir o humor deprimido e anedonia, além desses sintomas podem estar presentes também a perda ou ganho de peso sem atribuições a dietas (aumento ou diminuição do apetite), insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de culpa excessiva ou inutilidade, diminuição na capacidade de pensar ou se concentrar ou indecisão, pensamentos recorrentes de

morte (3). Em seguida, temos o critério B, no qual temos que os sintomas causam sofrimento ou prejuízo funcional, e critério C, afirmando que os sintomas não podem ser atribuíveis a outras condições médicas ou uso de substâncias.

Além de episódios depressivos e maníacos ou hipomaníacos, um paciente com TB pode possuir um episódio depressivo ou maníaco com características mistas. O DSM-5-TR acrescentou em seus critérios diagnósticos um especificador com características mistas, definindo-os como a presença de sintomas opostos durante um episódio maníaco ou depressivo (3).

Um episódio maníaco ou hipomaníaco com características mistas, é diagnosticado de acordo com alguns critérios descritos no DSM-5-TR. No critério A, o paciente deve atender todos os critérios anteriores descritos para episódio maníaco ou hipomaníaco, e ter pelo menos 3 dos sintomas descritos estando na maioria dos dias do episódio atual ou mais recente, os sintomas do critério incluem disforia ou humor depressivo por relato subjetivo ou observação realizada por outra pessoa, interesse ou prazer diminuído em atividades, retardo psicomotor, fadiga, sentimentos de inutilidade ou de culpa excessiva e pensamentos recorrentes de morte. (3). No critério B, o paciente possui sintomas mistos que mudam seu comportamento, sendo observados por outras pessoas, adiante no critério C, o paciente cujos sintomas satisfazem os critérios de mania e depressão simultaneamente, terá seu episódio descrito como de mania com características mistas, devido a um acentuado prejuízo e gravidade clínica de mania plena (3). Por fim, no critério D, o paciente não pode ter seus sintomas atribuídos ao uso de qualquer substância (3).

Para o episódio depressivo com características mistas, temos o critério A, o qual indica que o paciente deverá atender todos os critérios para um episódio depressivo maior e pelo menos 3 dos sintomas maníacos/hipomaníacos, estando presentes durante a maioria dos dias, os sintomas incluem humor elevado, autoestima inflada, mais loquaz que o habitual, fuga de ideias ou pensamentos acelerados, aumento de energia, maior envolvimento em atividades com elevado potencial de consequências dolorosas e redução de sono (3). O critério B indica que os sintomas são passíveis de observação de outras pessoas, já o critério C define que para o paciente que possui os critérios para mania/hipomania e de depressão simultaneamente, terá diagnóstico de episódio maníaco, por fim, o critério D, indica que os sintomas não devem ser resultado do uso de alguma substância (3).

Assim, apesar de muitas vezes a bipolaridade ser vista como uma doença caracterizada por mania ou hipomania e depressão, é importante que o médico consiga enxergar e identificar as características mistas (9). Em suma, embora um episódio com características mistas não seja patognomônico, esses podem ser vistos como sinais de alerta para os médicos identificarem a possibilidade de um transtorno bipolar e investigar histórico de mania ou hipomania e depressão (10). Uma vez identificando tais episódios, o diagnóstico terá mais chances de ser correto e antidepressivos serão evitados na maioria das situações (6).

3.3 DIAGNÓSTICO

Sobre o diagnóstico do TB, é necessário que seja identificado a presença de episódio maníaco ou hipomaníaco, para isso, existem diversos métodos, que incluem uma investigação clínica sobre histórico de tais episódios e uso de instrumentos de triagens (10).

Tendo em vista o diagnóstico do TB tipo I, não há necessidade de haver psicose ou de experiência de episódio depressivo, assim, só é necessário que esse paciente tenha apresentado um episódio maníaco (3). No entanto, é muito comum que os indivíduos diagnosticados com TB tipo I tenham episódios depressivos durante a vida (3). Segundo o DSM-5-TR, para concluir o diagnóstico, o paciente deve ter atendido o critério de episódio maníaco pelo menos uma vez em sua vida, além disso, o episódio não poderá ser mais bem explicado por outros transtornos mentais (3).

Já em relação ao TB tipo II, para seu diagnóstico é necessária a identificação de ao menos um episódio hipomaníaco e depressivo, sem nunca ter existido um episódio maníaco (3). Ademais, a ocorrência dos episódios hipomaníacos e depressivos não podem ser explicados por outros transtornos mentais e a alternância dos episódios e a ocorrência de episódio depressivo maior causam sofrimento e prejuízos sociais e profissionais (3). É importante ressaltar que essa classificação de TB não deve ser considerada como um tipo “suave” ou “leve”, uma vez que causam sofrimento ao portador desse transtorno (3).

Tendo em vista os episódios depressivos em indivíduos portadores do TB, esses são os responsáveis pela maior procura por ajuda e tratamento, uma vez que sintomas hipomaníacos não costumam ser reconhecidos ou lembrados pelos próprios pacientes, costumando inclusive, serem apreciados por alguns indivíduos devido ao aumento de energia para realizar atividades (1). Assim, devido a uma similaridade na apresentação clínica de uma depressão unipolar e

episódios depressivos, uma investigação ineficaz pode fazer com que não haja o diagnóstico de TB, fazendo com que ocorra um atraso no diagnóstico e uma prescrição de tratamento ineficaz (11). Logo, o reconhecimento de TB em um paciente em episódio depressivo pode ser aperfeiçoado com o uso de instrumentos de triagem, que embora não sirvam para um diagnóstico, podem ajudar bastante durante esse processo (11). Um exemplo de um instrumento é o MDQ, que consiste em 15 questões, as treze primeiras buscam identificar sintomas maníacos ou hipomaníacos e as últimas avaliam sintomas e comprometimento de funções.

Com o objetivo de diferenciar um TB de um transtorno depressivo maior, também podemos buscar por fatores de risco, como histórico familiar, idade de início de sintomas, características atípicas, episódios mistos, além desses, pode ainda haver apresentação de características psicóticas (12). Pacientes com TB são muito mais prováveis de possuir histórico familiar do transtorno, o início costuma ser mais precoce e mais abrupto com menor duração, tais sintomas podem ser atípicos da depressão unipolar, assim os pacientes se queixam de hipersonia, ganho de peso e labilidade emocional (2). Ademais, pacientes portadores de TB são mais prováveis de possuir maior número de episódios anteriores de depressão e internações psiquiátricas, podendo ter tido dificuldades com tratamentos com uso de antidepressivos, como uma piora nos sintomas depressivos ou experiências de elevação de humor (11).

Existem diversos diagnósticos diferenciais, os mais importantes são esquizofrenia e depressão maior, no entanto, transtorno de ansiedade, transtornos de personalidade e abuso de substâncias devem ser descartados (2).

Quanto a um estudo de genes do TB, há uma semelhança e compartilhamento de genes com esquizofrenia e depressão maior, ademais, genes que podem trazer maiores riscos para o desenvolvimento do transtorno também existem, no entanto, são raros e não específicos (13).

3.4 TRATAMENTO

No que concerne aos tratamentos, é um desafio contínuo encontrar terapias que se adequem aos pacientes, tendo em vista que muitos desses não possuem uma resposta favorável a monoterapia ou a combinação de remédios. Apesar disso, os tratamentos atuais podem reduzir a frequência de episódios depressivos e maníacos ou hipomaníacos (14). A abordagem do tratamento é usualmente dividida de acordo com a fase do transtorno, uma vez que pode ser um tratamento agudo, buscando uma estabilização do quadro, ou um tratamento de manutenção, no qual há um foco em manter o paciente em eutímia (10).

Para episódios de mania aguda, de acordo com o grau de recomendação, as medicações de monoterapia de primeira linha têm como exemplo o lítio, quetiapina e valproato de sódio, já as combinações de medicações de primeira linha incluem associações como quetiapina e lítio/valproato de sódio, risperidona e lítio/valproato de sódio, entre outros (4). Em segunda linha de fármacos indicados para tal episódio, temos como combinações de tratamentos olanzapina, carbamazepina e haloperidol (4).

Em episódios de hipomania, os clínicos acreditam que as medicações indicadas para episódios de mania também serão úteis. Ademais, quando a hipomania é frequente e severa, os clínicos devem considerar estabilizadores de humor como lítio ou valproato de sódio ou antipsicóticos atípicos (4).

Tendo em vista o tratamento de episódios agudos de depressão do TB, os fármacos mais indicados são a quetiapina, lurasidona combinada com lítio/valproato de sódio, lítio e lamotrigina (4).

Por fim, indivíduos portadores de TB precisam fazer um tratamento visando a prevenção de episódios, reduzir sintomas residuais e restaurar a funcionalidade e qualidade de vida, para isso, o medicamento mais utilizado será o lítio (4). Na primeira linha de tratamento ainda teremos fármacos como quetiapina, valproato de sódio e lamotrigina, enquanto na segunda linha temos indicações de fármacos como olanzapina e risperidona (4).

3.5 CURSO, QUADRO CLÍNICO E COMORBIDADE DO TRANSTORNO

O curso do TB pode incluir períodos de remissão, no entanto, é normal que episódios depressivos, maníacos ou hipomaníacos ocorram, principalmente se a adesão ao tratamento é feita de forma irregular pelo paciente (2). Os sintomas do TB são persistentes, principalmente o depressivo, e tais sintomas possuem seu pico em indivíduos na faixa etária de 12 a 30 anos (10).

Para mais, o TB pode trazer consigo algumas comorbidades, conseqüentemente, os indivíduos portadores de tal transtorno têm sua expectativa de vida reduzida de 8 a 20 anos (10). Parte dessa redução se deve ao alto risco de suicídio associado ao TB, sendo o transtorno psiquiátrico que possui maiores índices proporcionais de autoextermínio (15). O comportamento suicida em portadores de TB, está mais associado a episódios depressivos e

mistos, além disso, o risco do suicídio aumenta de acordo com o período e duração da doença quando ainda não tratada (15).

Além do mais, pacientes com TB apresentam uma progressiva perda cognitiva, apresentando uma dificuldade em desempenhos e memória verbal, tais dificuldades estão associadas a severidade da doença, seu período de manifestação, quantidade de episódios maníacos e depressivos, ademais, a recuperação do funcionamento cognitivo é ainda mais lenta que a recuperação da síndrome e sintomas (2).

Em adição, uma grande parcela de indivíduos portadores de TB possui causas de morte relacionadas a obesidade mórbida, problemas cardiovasculares e síndromes metabólicas (10).

Dessa forma, podemos compreender como o quadro clínico do TB é complexo e heterogêneo, além de possuir diversos sintomas que podem ou não estar presentes nos indivíduos (16). Assim, tendo em vista que tratamentos psiquiátricos tendem a responder melhor quanto mais cedo iniciados, a identificação de fatores de risco ou sintomas prodrômicos são de grande relevância não só no diagnóstico, como no curso da doença durante a vida do paciente (12). Posto isso, a importância de um diagnóstico de TB tem um efeito em vários âmbitos da vida de um paciente, pois, um tratamento errôneo pode levar a recorrência de episódios e a manifestação da doença, fazendo com que haja uma necessidade de hospitalização longa e/ou recorrente de tais indivíduos.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma Revisão Sistemática que consiste em uma pesquisa descritiva, abordagem qualitativa e método dedutivo classificado como secundário em relação à originalidade dos dados analisados, nesta foi seguido o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (17). Nesta revisão foi utilizada uma combinação de descritores, incluindo termos do *Medical Subject Headings* (MeSH).

4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

O presente estudo foi feito a partir da análise de estudos observacionais (caso-controle, transversais ou coortes) e nos idiomas português e inglês. A busca foi realizada através dos seguintes descritores pré-determinados segundo a estratégia PICO "Bipolar Disorder" OR "Bipolar Disorders" OR "Psychosis, Manic-Depressive" OR "Psychosis, Manic Depressive" OR "Psychoses, Manic-Depressive" OR "Pshychoses, Manic Depressive" OR "Manic-Depressive Psychosis" OR "Manic Depressive Pshycosis" OR "Bipolar Mood Disorder" OR "Bipolar Mood Disorders" OR "Disorders, Bipolar Mood" OR "Mood Disorder, Bipolar" OR "Affective Psychosis, Bipolar" OR "Bipolar Affective Pshychosis" OR "Psychoses, Bipolar Affective" OR "Pshycosis, Bipolar Affective" OR "Bipolar Disorder Type 1" OR "Type 1 Bipolar Disorder" OR "Manic Depressions" OR "Depression, Manic" OR "Depressions, Manic" OR "Depression, Manic" OR "Bipolar Depression" OR "Bipolar Disorder Type 2" OR "Type 2 Bipolar Disorder" OR "Manic Disorder" OR "Disorder, Manic" OR "Manic Disorders" OR "Depressão Bipolar" OR "Depressão Maníaca" OR "Psicose Afetiva Bipolar" OR "Psicose Maníaco-Depressiva" OR "Transtorno Bipolar Tipo 1" OR "Transtorno Bipolar Tipo 2" OR "Transtorno Bipolar do Humor" OR "Transtorno Bipolar do Tipo 1" OR "Transtorno Bipolar do Tipo 2" OR "Transtorno Maníaco" OR "Transtorno Bipolar", Hospitalization OR Hospitalisation OR Hospitalizations OR Hospitalisations OR "Comunicação de Internação Hospitalar" OR "Internação Hospitalar" OR "Internação Voluntária" OR "Hospitalização" e "Duration of untreated illness" OR DUI OR "tempo de doença não tratada" e os operadores booleanos "e/and". A coleta de dados foi realizada nas plataformas de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed, The Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO).

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos artigos que trazem pacientes diagnosticados com transtorno de bipolaridade pelo DSM e dados sobre o tempo de duração de doença não tratada. Os critérios de exclusão foram aqueles artigos que possuem pacientes com menos de 18 anos, sem indicadores de hospitalização e utilização de DSM mais desatualizados que o DSM-IV-TR.

4.4 PROCESSO DE SELEÇÃO

Os artigos encontrados após a pesquisa, tiveram seus títulos e resumos lidos, sendo separados por critérios de inclusão, já aqueles que não se encaixaram em tais critérios, foram removidos. Com a inclusão e remoção de tais artigos, foi realizada a leitura completa dos estudos e a extração de dados. Esse processo ocorreu no período de janeiro 2022 e junho 2023.

4.5 VARIÁVEIS

- Sexo (feminino ou masculino)
- Idade (anos)
- Ano de publicação de estudo
- Tipo do estudo
- Nacionalidade
- Caracterização da amostra (tamanho e tipo)
- Definição da bipolaridade
- Média de tempo de doença não tratada

4.6 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados presentes dos estudos foram extraídos manualmente, armazenados em bancos de dados próprio e corresponderão aos autores, os anos da publicação, em qual revista científica foram publicados, os tipos de estudos e os tamanhos de suas amostras, além dos métodos e critérios analisados

4.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E RISCO DE VIÉS

O protocolo seguido foi o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (17), assim, alguns instrumentos foram utilizados para avaliar a qualidade metodologia e risco de viés dos estudos escolhidos. Para tais avaliações, foram utilizados os checklists desenvolvidos pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI) para qualificação dos estudos clínicos randomizados e estudos observacionais que foram utilizados na construção desta revisão sistemática.

4.8 QUESTÕES ÉTICAS

Visto que o vigente projeto de pesquisa consiste em uma revisão de literatura, não é necessária sua submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), uma vez que esta revisão sistemática é realizada com base em referências bibliográficas.

5 RESULTADOS

Foram identificados 24 estudos nos registros de bancos de dados, desses, foram selecionados por meio da leitura dos títulos e resumos 15 artigos para leitura completa. Após a leitura completa, 8 artigos foram excluídos. Destes, 5 possuíam a população incorreta, 3 apresentavam um desfecho não desejado. Por fim, 7 artigos foram incluídos na revisão, conforme esquematizado na figura 1.

As características gerais dos artigos selecionados e os achados relativos ao tema foram listados por ordem alfabética dos autores (Tabela 1).

Os artigos selecionados foram todos escritos em inglês. Os estudos foram realizados nos países da Itália e Espanha, entre os anos de 2015 e 2022. Os tamanhos das amostras dos estudos variaram entre 119 e 1675 pacientes.

Os participantes dos estudos que foram diagnosticados com TB pela definição contida do DSM-5 e DSM-IV-TR, além disso, como contido no critério de inclusão, todos tinham mais de 18 anos. Ademais, a duração média de doença não tratada entre os pacientes envolvidos no estudo teve uma variação entre 1,015 a 15,7 anos.

No artigo de Altamura *et al.* (18), dentre os pacientes participantes do estudo, tivemos que cerca de 61,5% dos pacientes tiveram seus primeiros diagnósticos diferentes de TB, dentre esses diagnósticos estavam esquizofrenia (de diversas formas), transtorno depressivo maior psicótico e transtornos delirantes. Em seus primeiros resultados, mostrou-se também que, entre os pacientes de TB com sintomas psicóticos, mais da metade inicialmente recebeu outro diagnóstico. Por isso, os autores afirmam que os estudos mostraram que o diagnóstico de TB com psicose é mais difícil, uma vez que a psicose seria o foco do clínico e não o transtorno de humor. Por conta de um diagnóstico errado, temos o aumento do tempo de doença não tratada (DUI), logo, os estudos também demonstraram que, com o DUI maior, temos maiores número de hospitalizações e número de recorrências de episódios.

Já no estudo de Murru *et al.* (19), também temos que quanto maior o DUI, maior o número de hospitalizações. No entanto, os sintomas psicóticos e predominância de episódios maníacos são associados a um menor DUI, uma vez que estão mais associados a um maior número de hospitalização e por consequência, maior atenção médica. Contudo, o grupo envolvido no estudo, o maior DUI é predominante em episódios maníacos.

No estudo de Buoli *et al* (20), um DUI maior foi encontrado em pacientes que foram diagnosticados com transtorno depressivo maior, tiveram suas doenças iniciadas com episódios depressivos ou ausência de psicose, pacientes hospitalizados pelo menos uma vez em um ano e apresentam ausência ou poucos episódios maníacos. Além disso, nesse estudo, também é mostrado que quanto maior o DUI, maior número de hospitalização.

É destacado no estudo de Di Salvo *et al.* (21) que os pacientes com maior DUI têm em comum menor idade de início de doença, seus episódios depressivos possuem maior polaridade, maior duração de doença e mais tentativas de suicídio. Ademais, o estudo citado mostra mais uma vez que pacientes com maior DUI, possuem mais hospitalizações.

Segundo o artigo de G. Fico *et al* (22), um maior DUI está ligado a variações clínicas e piora de curso longitudinal do curso de TB, o que leva a mais episódios patológicos. Além disso, este estudo também mostra a associação de maior DUI com mais hospitalizações.

Contrariando os outros resultados, o estudo realizado por G. Menculini *et al.* (23), mostrou que os pacientes envolvidos no estudo com maior DUI possuíam menor número de hospitalizações. Contudo, mostrou resultados parecidos com outros estudos citados, quando mostrou que uma severidade maior de sintomas depressivos levou a um DUI maior.

Por fim, o último estudo analisado nesta revisão sistemática, G. Serafini *et al* (24), mostrou que jovens adultos precocemente hospitalizados e maior duração de doença estão associados a $DUI > 2$ anos.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA 2020 dos estudos seleccionados para revisão sistemática

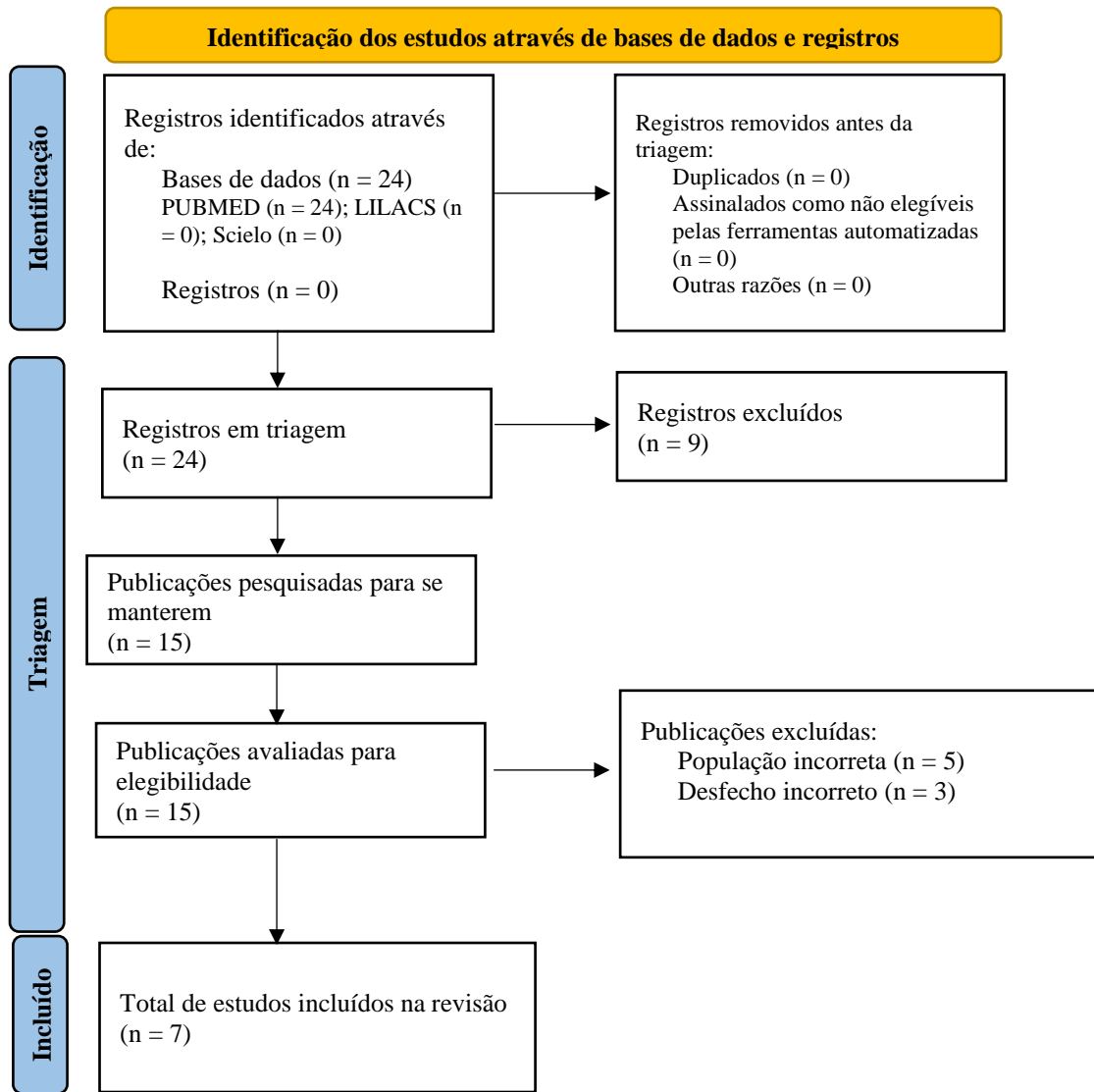


Tabela 1 - Características gerais dos artigos selecionados e achados relativos ao tema

Autor, Ano, País	Tipo de estudo	Caracterização da amostra	Idade/Sexo	Definição da bipolaridade	Média de doença não tratada
A.C. Altamura <i>et al.</i> (2015). Espanha. (18)	Estudo naturalístico	N = 240 Indivíduos matriculados em 3 Centros Comunitários de Saúde Mental afiliados do Departamento De Psiquiatria da Universidade de Milão	>18 anos Feminino: 56,25% (n = 135) Masculino: 43,75% (n = 105)	DSM-5	12,18 (± 12,43) meses
A. Murru <i>et al.</i> (2015). Itália. (19)	Estudo observacional transversal	N = 119 Indivíduos participantes de um acompanhamento sistemático da Clínica Psiquiátrica da Universidade de Cagliari	>18 anos Feminino: 55,5% (n = 66) Masculino: 44,5% (n = 53)	DSM-IV-TR	75,6 (± 98,3) meses
Buoli <i>et al.</i> (2020). Itália.(20)	Estudo observacional transversal	N = 1675 Indivíduos de diferentes Clínicas Psiquiátricas Italianas, no contexto da Pesquisa Epidemiológica Nacional sobre Transtorno Bipolar	>18 anos Feminino: 57,5% (n = 906) Masculino: 42,5% (n = 669)	DSM-IV-TR	5,96 (±9,65) anos

Autor, Ano, País	Tipo de estudo	Caracterização da amostra	Idade/Sexo	Definição da bipolaridade	Média de doença não tratada
Di salvo <i>et al.</i> (2021). Itália. (21)	Estudo observacional transversal	N = 874 Indivíduos com principais sintomas de BD referidos a Unidade Psiquiátrica do Hospital Universitário San Luigi Gonzaga, Orbassano	>18 anos Feminino: 61% (n = 533) Masculino: 39% (n = 341)	DSM-5, DSM-IV-TR	15,7 (± 23,5) anos
G. Fico <i>et al.</i> (2021). Espanha. (22)	Estudo observacional transversal	N = 261 Indivíduos admitidos na Unidade de Transtornos Bipolares e Depressivos da Clínica Hospitalar de Barcelona	>18 anos Feminino: 51,3% (n = 134) Masculino: 48,7% (n = 127)	DSM-5	34,4 (± 12,464) meses
G. Menculini, N Verdolini, G. Gobbichi <i>et al.</i> (2022). Itália. (23)	Estudo observacional transversal	N = 135 Indivíduos hospitalizados na Unidade de Internação Psiquiátrica do Hospital Geral/Universidade de Perugia ou encaminhado do centro comunitário de saúde mental das unidades locais, Úmbria, Itália	19-74 anos Feminino: 74,1% (n = 100) Masculino: 25,9% (n = 35)	DSM-5	4,75 (± 8,48) anos
G. Serafini <i>et al.</i> (2017). Itália. (24)	Estudo observacional naturalístico	N = 675 Indivíduos admitidos no Departamento de Neurociência de Universidade de Genoa	18-85 anos Feminino: 63,2% (n = 427)	DSM-IV-TR	8 anos

Avaliação da qualidade metodológica do estudo

Com relação ao risco de viés dos estudos transversais e dos estudos naturalísticos, nenhum estudo atingiu pontuação máxima, dado que pelo menos dois dos itens avaliados foram classificados como “não se aplica” e “não está clado”. (Quadro 3).

Quadro 3 – Descrição da classificação dos itens de avaliação do risco de viés preconizados pelo instrumento *Checklist for Analytical Cross Sectional Studies from the Joanna Briggs Institute* (JBI).

Autor, ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
A.C. Altamura <i>et al.</i> (2015).	●	●	NA	●	●	●	●	●
A. Murru <i>et al.</i> (2015).	●	●	NA	●	●	●	●	●
Buoli <i>et al.</i> (2020).	●	●	NA	●	?	?	●	●
Di salvo <i>et al.</i> (2021).	●	●	NA	●	?	?	●	●
G. Fico <i>et al.</i> (2021).	●	●	NA	●	●	●	●	●
G. Menculini, N Verdolini, G. Gobbichi <i>et al.</i> (2022).	●	●	NA	●	?	?	●	●
G. Serafini <i>et al.</i> (2017).	●	●	NA	●	●	●	●	●

Q1= Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos? Q2= Os objetos de estudo e os cenários foram definidos em detalhes? Q3= A exposição foi mensurada de forma válida e confiável? Q4= Foram utilizados critérios objetivos e padronizados para mensuração da condição? Q5= Foram identificados fatores de confusão? Q6= Foram estabelecidas estratégias para lidar com os fatores de confusão? Q7= Os desfechos foram mensurados de forma válida e confiável? Q8= Foi utilizada análise estatística apropriada?

● = Sim; ● = Não; ? = Não está claro; NA = Não se aplica

6 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática foi composta de 7 artigos selecionados, 6 apresentavam a relação direta entre o aumento de tempo de doença não tratada e maior número de internações.

No artigo discordante de Menculini et al. (23), os autores relatam que o achado entre as relações se mostrou insignificante, o que foi citado como diferente de estudos já realizados, e supõe que tais diferenças podem ter se dado devido a critérios heterogêneos estabelecidos nos estudos em geral. Dentre esses critérios ditos como heterogêneos, o artigo cita que pode ocorrer uma diferença na definição de tratamento adequado para o TB, possibilitando a existência de diferença nas amostras de pacientes nos estudos. No entanto, foi mostrado que, quando maior o DUI, maior o agravamento da doença devido a um maior número de episódios do TB, mostrando um pior prognóstico, com uma maior severidade de sintomas depressivos, e com um curso de doença mais difícil para o paciente, com mais efeitos e resultados desfavoráveis a este durante o curso da doença.

Dessa forma, os artigos analisados mostraram que o DUI tem um grande impacto na qualidade de vida dos portadores de TB, uma vez que não receberam um tratamento adequado e atenção devida. Conseqüentemente, como mostra o artigo Altamura et al. (18), pacientes com maiores DUI, tendem a ter idade mais precoce de início de doença, maior número de hospitalizações e maior número de recorrência de episódios de mania.

A literatura existente sobre o TB demonstra o efeito de um maior tempo de doença não tratada em pacientes. Sendo assim, segundo o artigo produzido por Altamura et al. (25), que tem como amostra pacientes italianos, o DUI pode ser considerado um dos mais importantes fatores no curso desse transtorno, logo um melhor prognóstico poderá ser mais facilmente alcançado quando há um rápido diagnóstico e acesso a um tratamento adequado ao TB.

Além disso, o artigo escrito por Marcellaro et al (26), conta com uma amostra 100 pacientes na Itália demonstra a importância do diagnóstico da doença, devido ao efeito que um maior DUI pode promover importantes efeitos negativos a longo termo no paciente portador de TB como comportamento suicida, maior número de hospitalizações e episódios depressivos e hipomaníacos mais frequentes.

Ademais, segundo Ahmed et al., que tem como amostra pacientes egípcios, existem evidências que um precoce início de tratamento diminui a frequências de episódios, severidade de sintomas, admissões hospitalares mais longas e sintomas residuais (27).

Assim, os artigos lidos mostraram que o DUI pode ter uma relação direta no aumento de internações dos pacientes, afetando assim o curso de sua doença e de tratamento. Logo, mostra-se a importância de um diagnóstico de TB e tratamento adequado precoce.

A presente revisão sistemática mostra limitações pelo número de estudos produzidos sobre o tema. Assim, estudos produzidos focados apenas em DUI e hospitalização, trazendo abordagens de tratamento e diagnóstico após hospitalizações poderiam ser úteis para um melhor estudo do tema.

Esta revisão sistemática tem como objetivo contribuir para a produção de conteúdo científico que visa um melhor rastreamento de transtornos mentais e seu diagnóstico precoce. Dessa maneira, visa mostrar como seria benéfico no caso do TB ser diagnosticado rapidamente, fazer com que um baixo tempo de doença não tratada fosse alcançada nos pacientes, o que concomitante iria trazer a diminuição do número de internações de portadores de TB.

7 CONCLUSÃO

Os estudos, majoritariamente, demonstraram que o (DUI) está ligado a um aumento de número de hospitalizações. Assim, os pacientes apresentam um verdadeiro empecilho em exercer atividades cotidianas e uma piora em suas qualidades de vida, uma vez que não recebem a atenção e cuidado necessário para ter um tratamento específico da doença

Ademais, diante de um número importante de hospitalizações desses portadores de TB, evidencia-se a necessidade, mais estudos sobre o tema em específico, visando o tempo que os pacientes ficaram hospitalizados, quais tratamentos foram utilizados e propícios para suas respectivas altas, além disso, buscando mais heterogeneidade em população, países e idades. Visando também um número mais específico de hospitalizações e recorrências de tais.

8 REFERÊNCIAS

1. Anderson IM, Haddad PM, Scott J. Bipolar disorder. Vol. 345, *BMJ (Clinical research ed.)*. 2012.
2. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. Vol. 387, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 1561–72.
3. Psychiatric Association A. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR - 5º Edição . 2023.
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V., Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 1º de março de 2018;20(2):97–170.
5. Smith DJ, Whitham EA, Ghaemi SN. Bipolar disorder. Em: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2012. p. 251–63.
6. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. Vol. 396, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1841–56.
7. Khouzam HR, Singh F. Bipolar disorder: Historic perspective, current pharmacologic treatment options and a review of quetiapine. Vol. 6, *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2006. p. 131–44.
8. Angst J, Sellaro R. NATURAL HISTORY Historical Perspectives and Natural History of Bipolar Disorder. Vol. 48, *Biol Psychiatry*. 2000.
9. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar Disorder 2 - Bipolar disorder diagnosis: Challenges and future directions. Vol. 381, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2013. p. 1663–71.
10. Bobo W V. The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update. Vol. 92, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2017. p. 1532–51.
11. Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. Vol. 169, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V.; 2014. p. S12–6.
12. Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, et al. Early intervention in Bipolar disorder. Vol. 175, *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Association; 2018. p. 411–26.
13. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. Vol. 25, *Molecular Psychiatry*. Springer Nature; 2020. p. 544–59.
14. Dean OM, Gliddon E, Van Rheenen TE, Giorlando F, Davidson SK, Kaur M, et al. An update on adjunctive treatment options for bipolar disorder. Vol. 20, *Bipolar Disorders*. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 87–96.
15. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. Vol. 22, *Current Psychiatry Reports*. Springer; 2020.

16. Harrison PJ, Cipriani A, Harmer CJ, Nobre AC, Saunders K, Goodwin GM, et al. Innovative approaches to bipolar disorder and its treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 1º de fevereiro de 2016;1366(1):76–89.
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ.* BMJ Publishing Group; 2021.
18. Altamura AC, Buoli M, Caldiroli A, Caron L, Cumerlato Melter C, Dobreá C, et al. Misdiagnosis, duration of untreated illness (DUI) and outcome in bipolar patients with psychotic symptoms: A naturalistic study. *J Affect Disord.* 15 de agosto de 2015;182:70–5.
19. Murru A, Primavera D, Oliva M, Meloni ML, Vieta E, Carpiniello B. The role of comorbidities in duration of untreated illness for bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord.* 1º de dezembro de 2015;188:319–23.
20. Buoli M, Cesana BM, Fagiolini A, Albert U, Maina G, de Bartolomeis A, et al. Which factors delay treatment in bipolar disorder? A nationwide study focussed on duration of untreated illness. *Early Interv Psychiatry.* 1º de outubro de 2021;15(5):1136–45.
21. Di Salvo G, Porceddu G, Albert U, Maina G, Rosso G. Correlates of long duration of untreated illness (DUI) in patients with bipolar disorder: results of an observational study. *Ann Gen Psychiatry.* 1º de dezembro de 2023;22(1).
22. Fico G, Anmella G, Gomez-Ramiro M, de Miquel C, Hidalgo-Mazzei D, Manchia M, et al. Duration of untreated illness and bipolar disorder: time for a new definition? Results from a cross-sectional study. *J Affect Disord.* 1º de novembro de 2021;294:513–20.
23. G. Menculini NVCG et al. Clinical and psychopathological correlates of duration of untreated illness (DUI) in affective spectrum disorders. *European Neuropsychopharmacology.* 2022;61:60–10.
24. Serafini G, Gonda X, Monacelli F, Pardini M, Pompili M, Rihmer Z, et al. Possible predictors of age at illness onset and illness duration in a cohort study comparing younger adults and older major affective patients. *J Affect Disord.* 1º de janeiro de 2018;225:691–701.
25. Altamura AC, Buoli M, Cesana BM, Fagiolini A, de Bartolomeis A, Maina G, et al. Psychotic versus non-psychotic bipolar disorder: Socio-demographic and clinical profiles in an Italian nationwide study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* 1º de agosto de 2019;53(8):772–81.
26. Macellaro M, Girone N, Cremaschi L, Bosi M, Cesana BM, Ambrogi F, et al. Staging models applied in a sample of patients with bipolar disorder: Results from a retrospective cohort study. *J Affect Disord.* 15 de fevereiro de 2023;323:452–60.

27. Ahmed GK, Elbeh K, Khalifa H, Samaan MR. Impact of duration of untreated illness in bipolar I disorder (manic episodes) on clinical outcome, socioeconomic burden in Egyptian population. *Psychiatry Res.* 1º de fevereiro de 2021;296.