

DIAGNOSTICO PRECOCE DO TRANSTORNO BIPOLAR

Early diagnosis of bipolar disorder

Fernanda Scelza Gianotti¹, Carlos P. Nunes²

Descritores: Transtorno bipolar; diagnóstico; adolescente

Keywords: Bipolar disorder; diagnosis; teenager

RESUMO

Introdução: O transtorno bipolar (TB/BD) é um transtorno de humor multifatorial, severo e complexo. A TB em jovens pode ser uma doença devastadora associada a altos custos de saúde, resultados psicossociais deficientes e suicídio. O paciente com transtorno bipolar frequentemente tem diagnóstico tardio devido à sua complexidade. **Objetivo:** Demonstrar a importância do diagnóstico precoce para o transtorno bipolar. **Métodos:** Buscou-se obter estudos acerca do assunto nos últimos 10 anos, através do PUBMED, usando como critério ensaios clínicos randomizados produzidos na língua inglesa. Foram usadas como palavras chave “Bipolar disorder”, “Diagnosis” e “Teenager”. Após aplicar os critérios de inclusão dezesseis estudos fizeram parte dessa revisão sistemática. **Discussão:** Evidências científicas corroboram que na abordagem diagnóstica inicial do transtorno bipolar deve-se associar a sintomatologia clínica da patologia com a história familiar. **Conclusão:** Conclui-se, que quanto antes identificarmos o transtorno bipolar, maior será a oportunidade de aplicar tratamentos em fases precoces da doença, melhorando assim, o curso da patologia e a resposta ao tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Bipolar disorder (BD / BD) is a severe, complex multifactorial mood disorder.. BD in youths can be a devastating illness associated with high health care costs, poor psychosocial outcomes, and suicide. The patient with bipolar disorder often has late diagnosis due to its complexity. **Aim:** Demonstrate the importance of early diagnosis for bipolar disorder. **Method:** We sought to obtain studies on the subject in the last 10 years, through PUBMED, using as a criterion randomized clinical trials produced in the English language. The words "Bipolar disorder", "Diagnosis" and "Teenager" were used as keywords. After applying the inclusion criteria sixteen studies were part of this systematic review. **Discussion:** Scientific evidence corroborates that in the initial diagnostic approach of bipolar disorder the clinical symptomatology of the pathology

¹ Acadêmica do 9º período do curso de graduação em medicina do UNIFESO.

² Médico e orientador professor.

should be associated with the family history. **Conclusion:** It is concluded that as sooner as we identify bipolar disorder, greater will be the opportunity to apply treatments in the early stages of the disease, improving the course of the disease and the response to treatment.

INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB/BD) é um transtorno de humor multifatorial, severo e complexo. É uma doença psiquiátrica altamente incapacitante que pode levar a sérios problemas de saúde e psicossociais, com custos estimados em duas vezes os da depressão e uma prevalência de 1-4% na população mundial.¹

Esta patologia tem um caráter insidioso e é precedida por manifestações subsindrômicas que evoluem com o tempo até o estado síndrômico da doença. Esta além de causar incapacidade, está relacionada a uma alta morbidade.²

Antigamente, acreditava-se que este transtorno só afetava adultos, porém, durante as últimas duas décadas, estudos demonstraram que este também pode afetar crianças e adolescentes.¹

O transtorno bipolar pediátrico acomete cerca de 1-2% das crianças.² E entre os adolescentes, esse distúrbio é classificado hoje em dia como a quarta principal causa de incapacidade em todo o mundo, representando 5% de deficiência nesta faixa etária. No entanto, o diagnóstico errôneo é muito comum na prática clínica e leva uma média de 10 anos para ser realizado corretamente e iniciar o tratamento da TB, principalmente quando surge precocemente. Assim, melhorar a caracterização do quadro clínico da TB em jovens é muito importante e pode ajudar a melhorar o diagnóstico diferencial e a identificação precoce.³

Estudos ainda são necessários para definir qual a melhor forma de se diagnosticar e a melhor terapêutica para crianças com essa patologia, pois são poucos os trabalhos que permitem a entrada de menores de dez anos de idade. Como a maioria dos estudos inclui apenas adultos, quando diz respeito à doença na adolescência ou infância, costuma-se basear em especulações de especialistas.⁴ Existe assim, uma necessidade de incluir crianças e adultos jovens com TB em novos estudos, para entendermos melhor como a fenomenologia e a fisiopatologia da DB mudam ao longo da vida.¹

Conseqüentemente, o diagnóstico precoce dessa patologia, bem como a instituição imediata da terapêutica são essenciais para proporcionar uma melhora na qualidade de vida e novas opções farmacológicas e de tratamento para as pessoas com essa patologia.¹

Vale ressaltar, que o paciente com transtorno bipolar, muitas vezes não atende aos

critérios diagnósticos por conta da sua complexidade. Por isso, faz-se necessária, uma relação terapêutica confiante, principalmente quando o paciente está receoso ou duvidoso sobre esse rótulo diagnóstico. ⁴

Quando os pacientes expressam poucos sintomas podemos diagnosticá-los como “Outros Transtornos Bipolares Relacionados”, e este diagnóstico pode mudar, caso haja observações futuras e/ou auto-relato de novos sintomas. A própria comunidade de saúde mental reconhece que os pacientes nem sempre atendem aos critérios diagnósticos completos. Esse diagnóstico, dito como provisório, é essencial para um melhor tratamento, pois fornece relatórios mais honestos e uma intervenção mais precisa e objetiva. A partir disto, podemos enfatizar as inúmeras formas de manifestações dessa doença e em alguns casos, tranquilizar os pacientes, afirmando que esta doença não o define. ⁴

OBJETIVO

Compreender a necessidade de se diagnosticar precocemente o transtorno da bipolaridade.

MÉTODOS

Para o desenvolvimento desse trabalho foram selecionados estudos publicados originalmente na língua inglesa na base de dados PUBMED entre setembro de 2008 e setembro de 2018. Para a busca dos artigos científicos foram empregadas as seguintes palavras chave: “bipolar disorder” AND “diagnosis” AND “teenager” encontrando 2350 artigos. Posteriormente, tendo em vista uma análise mais minuciosa da temática desse trabalho, foram selecionados os filtros: “FreeFullText” e “Humans”, obtendo 881 artigos.

Subsequentemente, foi realizada uma breve leitura do resumo dos estudos selecionados, sendo incluídos nessa revisão, quinze artigos que dissertavam sobre o transtorno bipolar na adolescência e a dificuldade diagnóstica.

DISCUSSÃO

Experiências incomuns que são angustiantes ou têm impacto adverso na vida, muitas vezes estão associadas a problemas comportamentais, emocionais e de saúde mental futuros ou atuais. Cerca de 15% dos jovens da atualidade e mais da metade dos jovens encaminhados para o Serviços de Saúde Mental da Criança e do Adolescente passaram por essas experiências. Essas experiências ocorrem mais na infância jovem e costumam diminuir com o decorrer da idade. ⁶

Um dos textos mais conhecidos e renomados sobre *insanidade maniaco-depressiva e paranoia* de 1929, relata que os primeiros indícios sobre esses distúrbios podem já aparecer aos 10 anos de idade, mesmo que seja algo raro.⁷

Globalmente, a idade de pico do aparecimento de transtornos mentais graves, como o transtorno da bipolaridade (TB) e transtornos psicóticos, é no final da adolescência e no início da fase adulta.⁸

Há algum tempo, pesquisadores começaram a identificar característica familiar e de estado que nos ajudam a prever esses diagnósticos. Isso fornece uma ferramenta de triagem e permite a identificação precoce de indivíduos com alto risco de desenvolverem essas doenças e com isso, são facilitadas as chances de intervenções clínicas em casos necessários.⁸

O distúrbio da bipolaridade frequentemente apresenta um caráter flutuante e morbidades relacionadas, por isso, tanto os pacientes ambulatoriais quanto os internados, são sintomáticos em até 2/3 do tempo de acompanhamento. Quando o quadro se apresenta na infância, seu curso costuma ser mais sério.⁴

- Rede da criança

O mapeamento dos sintomas de bipolaridade por meio da Rede da Criança nos ajuda a identificar sinais, sintomas e síndromes prodrômicas em pessoas de alto risco, promovendo assim, uma intervenção mais precoce e eficaz. Os pais podem inserir suas crianças na Rede da Criança, mesmo elas estando assintomáticas naquele momento ou já experimentando dificuldades de humor e comportamentais.⁴

Uma das causas do difícil diagnóstico e terapêutica da TB em escolares, é a alta frequência que o TB está associado à desregulação do humor grave e humor disforico.⁴

Crianças com transtornos bipolares e condições relacionadas, geralmente apresentam múltiplas comorbidades e sintomas associados à disfunção, por isso a necessidade da classificação semanal dos sintomas de ansiedade, depressão, transtorno de déficit de atenção / hiperatividade, comportamento de oposição e mania do filho.⁴

- História familiar positiva como fator de risco

Observamos um desafio na hora de realizar um planejamento de estudo sobre psicopatologia parenteral e eventos que ocorrem na infância, devido a interação entre eventos ambientais e genéticos. Eventos precoces são constantemente relatados em pacientes com transtorno bipolar, potencializando assim, a vulnerabilidade genética segundo estudos epigenéticos. Esses eventos são importantes para determinar as primeiras manifestações clínicas da doença.⁹

Os eventos mais estudados são a perda dos pais na infância e traumas na infância, como maus-tratos. Os traumas podem levar a um curso mais rápido e mais precoce do ciclo, aumentando as chances de desenvolverem características psicóticas e suicidas. A maioria dos estudos utiliza medidas de auto relato ou entrevistas semiestruturadas para obter informações sobre esses eventos indesejáveis.⁹

Estatisticamente, pais com início mais cedo do aparecimento da sintomatologia dessa patologia, são mais propensos a ter filhos com transtorno bipolar. E filhos de pais bipolares têm um risco 4 a 5 vezes maior de desenvolver qualquer distúrbio afetivo em comparação com os filhos de pais sem transtornos.¹⁰

Filhos de pais com transtorno bipolar apresentam uma taxa maior de ansiedade, transtornos de humor unipolares e transtornos comportamentais, juntamente com uma série de dificuldades, incluindo problemas de labilidade de humor, ansiedade e atenção.¹⁰

Lewinsohn et al. estudou a familiaridade do transtorno bipolar de início pediátrico. Neste estudo, realizaram uma breve triagem usando uma amostra comunitária de adolescentes, que foram acompanhados até a idade adulta jovem.³ Os autores encontraram taxas similarmente elevadas de transtorno bipolar em parentes de primeiro grau dos probandos bipolares e sublimiáres.²

Hafeman et al também analisaram descendentes de adultos bipolares de alto risco e concluíram que há altas taxas de BD. Citaram também a mania subliminar e a instabilidade de humor como preditores de TB em crianças de alto risco.²

Trabalhos como o feito pelo de Geller et al sugeriram que a história familiar positiva associada ao início precoce do quadro da depressão, favorece um maior risco de desenvolver a mania, e posteriormente mudar para o transtorno de bipolaridade.¹⁰

Uma revisão da literatura de Uchida et al relatou que a história familiar de transtorno de humor e mania subliminar são fatores preditivos para a mudança de depressão maior para transtorno bipolar em crianças que inicialmente apresentam um episódio depressivo.²

Uma pesquisa feita em 2010 que acompanhou 2.406 adultos por 18 meses, mostrou também, que os sintomas psiquiátricos subliminares predizem a incapacidade funcional grave.²

- Características clínicas que são um sinal de alerta para a TB

Apesar de inúmeros estudos e pesquisas, a aérea do transtorno bipolar ainda se apresenta com uma dificuldade de distinguir quais quadros de alteração do humor/labilidade estão dentro do padrão das alterações das emoções e dos comportamentos que são característicos da primeira infância. Esse debate de definições continua sendo uma questão saliente e controversa

nas literaturas existentes.¹⁰

Geller e colegas concluíram que para se fazer o diagnóstico desse transtorno na infância, todos os critérios do sintoma do DSM-IV devem ser atendidos. Este grupo forneceu algumas características clínicas sugestivas para esta patologia. Estas são: mania, exaltação, grandiosidade, hipersexualidade, fuga de ideias e aumento da energia, juntamente com a diminuição da necessidade de sono, TDAH e déficit de atenção.¹⁰

Autores da Avaliação Psiquiátrica da Idade Pré-Escolar (PAPA) também se juntaram para distinguir os sintomas dos pré-escolares deprimidos e disruptivos. Estes indicaram que 5 dos 13 sintomas bipolares do DSM-IV, são mais característicos dos pré-escolares bipolares (euforia, grandiosidade, hipertensão, fuga de idéias e hipersexualidade) daqueles com distúrbios disruptivos (TDAH, TDO e / ou DC).¹⁰

Luby & Belden desenvolveram um modelo dinâmico de emoções de transtornos de humor, chamado de “Questionário de Reatividade da Emoção”. O Questionário de Reatividade Emocional (ERQ) é uma medida de 28 itens, que avalia a intensidade das reações emocionais das crianças durante um período de 24 horas com base no relato do cuidador. Este constatou que em comparação com pré-escolares saudáveis, os pré-escolares bipolares expressaram níveis significativamente mais altos de alegria após 30 e 60 minutos em resposta a um evento de incentivo indutor da alegria. Os pré-escolares bipolares também mantiveram níveis mais altos de alegria na hora do almoço e no jantar em comparação aos pares saudáveis.¹⁰

A partir de achados fornecidos por meio deste questionário, evidenciou-se que, as crianças que preenchem os critérios de sintomas do transtorno bipolar do DSM-IV costumam ter respostas emocionais mais intensas ligadas a alegria, tristeza, culpa e raiva. Com isso, vão apresentar uma maior dificuldade de regular suas emoções.¹⁰

Vale ressaltar, que além dos sintomas clássicos, suas durações também são importantes para se fechar o diagnóstico. Leibenluft e colegas sugerem a divisão de fenótipos em “estreito” e “amplo”. Estreito seria para episódios discretos de mania, e amplo para a doença sem ser episódica caracterizada por irritabilidade e hiper-excitação.¹⁰

Tillman & Geller descreveram e distinguiram *episódios de ciclismo*. Os *episódios* são usados para descrever toda a duração da doença, enquanto o *ciclismo* se refere a flutuações de humor dentro de um episódio. Concluíram que as crianças apresentam quadros mais crônicos e com mais flutuação no humor do que adolescentes e adultos.¹⁰

Com isso, esses estudos chegaram à conclusão que os sintomas bipolares são amplos, porém apresentam uma certa consistência ao longo da vida. Os mais comuns são aumento de

energia, irritabilidade, labilidade de humor, distração, atividade direcionada a objetivos, humor eufórico / exaltado, fala pressionada, hiperatividade, falta de discernimento, grandiosidade, risadas inadequadas, diminuição da necessidade de sono, e fuga de ideias. ²

- Sintomas cardinais de mania como um sinal de alerta

Por meio de estudos que descrevem as características clínicas do transtorno bipolar em crianças com idade escolar e adolescentes, tornou-se possível incluir ao diagnóstico, um consenso sobre as manifestações dos sintomas cardinais da mania. ¹²

Nessa faixa etária, o paciente costuma apresentar a doença de maneira crônica e com muitas recaídas. Estudos longitudinais, muitos destes baseados em relatos retrospectivos de pais de crianças e adolescentes bipolares, conseguiram determinar que provavelmente a sintomatologia teve início logo no período pré-escolar de desenvolvimento. ¹²

O Pittsburgh Bipolar Offspring Study (BIOS) é um dos estudos mais relevantes da atualidade sobre filhos de pais com transtorno bipolar. Ele avalia a sintomatologia maníaca e utiliza os critérios de COBY. Os resultados desse estudo demonstraram que os filhos de pais com o transtorno bipolar apresentam maiores taxas de transtornos de ansiedade, bipolar-I e de espectro bipolar. O diagnóstico de transtorno do espectro bipolar na prole de alto risco, foi associado à idade dos pais mais jovens no nascimento da criança, idade da prole mais velha, maiores taxas de ansiedade e transtornos de comportamento disruptivo na prole e ambos os pais com diagnóstico bipolar. ¹³

Dilsaver & Akiskal observaram que há características clássicas da mania, como euforia, grandiosidade, agitação psicomotora e diminuição da necessidade de sono, além de uma história familiar notável por doença afetiva. ¹⁰

A perda de sono, além de ser um sintoma central e um sinal de alerta precoce de episódios iminentes de humor, também pode desencadear recaídas, particularmente episódio maníaco ou hipomaníaco. ¹⁴

O início da idade da BP foi definido pelo início de um episódio de humor do DSM-IV ou um episódio que cumpria o BP-NOS DSM-IV modificado do COBY. O BP-NOS foi definido por graves alterações anormais de humor mais: (1) pelo menos dois sintomas maníacos do DSM-IV (três se o humor for apenas irritável) que foram claramente associados ao início de humor anormal; (2) mudança clara no funcionamento; (3) humor e sintomas presentes durante uma parte significativa do dia (mínimo de 4 horas); e (4) um mínimo de quatro dias (não necessariamente consecutivos) atendendo a esse humor, sintoma, duração e critérios de mudança funcional ao longo da vida do participante. ¹⁵

Observaram também, a associação entre um pior funcionamento cognitivo e um pior estado de humor. Além disso, constatou-se que pacientes com TB com altos números de episódios de humor, particularmente maníacos, apresentam um funcionamento cognitivo mais prejudicado. Parte disto, se dá pelas variáveis clínicas que implicam em regiões cerebrais semelhantes, particularmente no córtex cingulado pré-frontal e anterior e na região subgenua. ¹⁵

A identificação precoce dessa patologia possibilita uma intervenção precoce que é determinante para um tratamento eficaz de transtornos mentais na infância. Um impedimento no progresso de medidas diagnósticas é que muitos dos sintomas de mania, se camuflam em alterações que podem ocorrer durante o desenvolvimento da primeira infância, como a ambiguidade do humor. ¹²

- Associação da depressão com o TB

Foi altamente notável, que as características clínicas da depressão no grupo bipolar foram significativamente mais graves e associadas a indicadores de pior prognóstico, do que no grupo deprimido unipolar. ¹²

Isso sugere, que os pré-escolares com sintomas agrupados de mania também apresentam depressão significativa. Além disso, essas descobertas dão mais apoio à ideia, de que essa síndrome bipolar pré-escolar está de fato mais relacionada com o espectro do transtorno do humor, do que com uma variante disruptiva. ¹²

Estudos indicam que os pré-escolares deprimidos bipolares foram significativamente mais propensos a ter: transtorno de déficit de atenção / hiperatividade, transtorno desafiador opositivo, transtorno de conduta e / ou transtornos de ansiedade do que pré-escolares com depressão unipolar. ¹²

Os pré-escolares bipolares constantemente manifestam irritabilidade em níveis clinicamente significativos, irritabilidade em pelo menos 2 atividades, e também apresentam uma maior propensão para incluir temas de morte em sua brincadeira e se engajar em comportamentos suicidas ou autolesivos. ¹²

Resultados de pesquisas indicam que há uma proporção significativamente maior de pré-escolares bipolares com problemas de sono, autodepreciação ou auto-ódio em comparação com crianças sem essa patologia da mesma idade. ¹²

Em relação à duração dos sintomas, pré-escolares deprimidos bipolares, em média, expressaram tristeza (em nível clínico) por 4 horas, enquanto pré-escolares deprimidos unipolares foram relatados como tristes, em média, por 26 minutos. Consistente com os achados anteriores, os pré-escolares com TDM bipolar vs. Unipolar, expressaram o sinal de parecerem

infelizes por períodos significativamente mais longos.¹²

- Anormalidades do imaginário são comuns em pacientes com TB

Estudos sugerem que as anormalidades do imaginário mental são típicas de estados clínicos agudos de ansiedade e depressão, podendo também estar associadas a traços de fenótipo de TB e labilidade afetiva.¹¹

Estudos anteriores, investigaram alterações de processamento relacionado a imagens. Há evidências de déficits em tarefas cognitivas de geração e manipulação de imagens em indivíduos deprimidos, e geração de imagens em indivíduos ansiosos. Estes mostraram que pessoas com TB não apresentam anormalidades nos estágios cognitivos da imagem, porém há anormalidades nas imagens emocionais mentais. As imagens negativas se apresentam para eles como algo mais real, levando assim a um maior impacto na vida diária. E quanto maior for essa anormalidade, maior será a gravidade da depressão e ansiedade, bem como aos traços de fenótipo de TB e de labilidade afetiva e mal funcionamento geral.¹¹

Os dados iniciais relataram imagens suicidas prospectivas mais preocupantes em pacientes com esta patologia. Isso é interessante, por conta deles apresentarem a maior taxa de suicídio entre todos os transtornos psiquiátricos.¹¹

Outro achado relevante é que a TB e a depressão unipolar apresentam respostas neurais diferentes a estímulos positivos, apenas quando deprimidos. Isso pode refletir tanto na associação entre mania e imagens mentais positivas, quanto em um déficit na imagem mental positiva na depressão unipolar.¹¹

No geral, esses estudos indicam que as características de imagens mentais de maior emotividade podem representar um marcador para psicopatologia emocional geral e funcionamento geral.¹¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como há uma forte base genética, filhos de pais com transtorno bipolar são um dos grupos de escolha para se examinar os precursores do transtorno bipolar. Outro grupo é o das crianças que apresentam sintomas como: choro, ansiedade, hipersensibilidade e diminuição do sono na infância, sintomas maníacos, sintomas depressivos, labilidade do humor, funcionamento psicossocial geral precário e idade parental são sinais de alerta para o TB.¹⁶

Vale ressaltar, que devido a falta de clareza científica das características clínicas deste distúrbio em crianças e adolescentes, o diagnóstico muitas vezes só se dá por características como labilidade do humor intensa ou surtos de irritabilidade extrema associada à incapacidade

funcional.¹⁰

Conclui-se, que quanto antes identificarmos o transtorno bipolar, maior será a oportunidade de aplicar tratamentos em fases precoces da doença, melhorando assim, o curso da patologia e a resposta ao tratamento. Conclui-se também, que a intervenção só é indicada quando se tem o intuito de reduzir os riscos futuros de saúde e outras comorbidades.¹³

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse, existindo somente o objetivo de se estabelecer maneiras de se identificar o TB em crianças e adolescentes.

REFERÊNCIAS

1. Wegbreit, E; Cushman, G ; Weissman, A; Bojanek, E; Kim, K; Leibenluft, E; Dickstein, D. Reversal-learning deficits in childhood-onset bipolar disorder across the transition from childhood to young adulthood . *J Affect Disord.*2016; 203: 46–54.
2. Wozniak, J; Uchida, M; Faraone, S; Fitzgeralds, M; Vaudreuil, C; Carrellas, N; Davis, J; Wolenski, R; Biederman, J. Similar Familial Underpinnings for Full and Subsyndromal Pediatric Bipolar Disorder: A Familial Risk Analysis. *Bipolar Disord.*2017;19(3):68–175.
3. Diler, RS; Goldstein, TR; Hafeman, D; Merranko, K; Liao, F; Goldstein, BI; Hower, H; Gill, MK; Hunt, J; Yen, S; Keller, MB; Axelson, D; Strober, M; Iyengar, S; Ryan, BD; Birmaher, B. Distinguishing Bipolar Depression from Unipolar Depression in Youth: Preliminary Findings. *J Child Adolesc Psychopharmacol.*2017;27(4):10-319.
4. Post, RM; Rowe, M; Kaplan, D; Findlin, RL. A Multisymptomatic Child With Bipolar Disorder: How to Track and Sequence Treatment. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2017;19(4).
5. Aultman, JM et al. Psychiatric Diagnostic Uncertainty: Challenges to Patient-Centered Care. *AMA J Ethics.*2016;18(6):579-586.
6. Joolley, S1; Browning, S; Corrigan, R; Laurens, KR; Hirsch, C; Bracegirdle, K; Gin, K; Muccio, F; Stewart, C; Banerieriea, P; Kuipers, E; Garety, P; Byrne, M; Onwumere, J; Achilla, E; Mccrone, P; Emsley, R. Coping with Unusual ExperienceS for 12-18 year olds (CUES+): a transdiagnostic randomised controlled trial of the effectiveness of cognitive therapy in reducing distress associated with unusual experiences in adolescent mental health services: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.*2017;18(1);86.
7. Kowatch, R; Scheffer, R; Monroe, E; Delgado, S; Altaye, M; Langory, D. Placebo-Controlled Trial of Valproic Acid Versus Risperidone in Children 3–7 Years of Age with Bipolar I Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.*2015;25(4):306-313.
8. Scott, S; Marwaha, S; Ratheesh, A; Macmillan, I; Yung, AR; Morriss, R; Hinckie, IB; Brchdolf, A. Bipolar At-Risk Criteria: An Examination of Which Clinical Features Have Optimal Utility for Identifying Youth at Risk of Early Transition From Depression to Bipolar Disorders . *Schizophrenia Bulletin.*2017;43(4):737-744.
9. Bergink, V; Larsen, JT; Hillegers, MH; Dahj, SK; Steven, H; Mortensen, PB; Petersen, L; Munk-olsen, T. Childhood adverse life events and parental psychopathology as risk factors for bipolar disorder. *Transl Psychiatry.*2016;6(10):e929.

10. Luby, JL; Tsndom, M; Belden, A. Preschool bipolar disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.*2009;18:391–403.
11. Simplicio, M; Renner, F; Blackwell, SE; Mitchell, H; Stratford, HJ; WATSON, P; Myers, S; Nobre, AC; Lau-, A; Holme, EA. An investigation of mental imagery in bipolar disorder: Exploring "the mind's eye". *Bipolar Disord.*2016;18(8):669-683.
12. Luby, JI; Belden, AC. Clinical characteristics of bipolar vs. unipolar depression in preschool children: an empirical investigation. *J Clin Psychiatry.*2008;69:1960–1969.
13. Aldstein, B; Gxelson, D; Goldstein, B; Goldstein, T et.al. Diagnostic precursors to bipolar disorder in offspring of parents with bipolar disorder: a longitudinal study. *Am J Psychiatry.*2015;172(7):638-646.
14. Lewis, KS; Gordon-smith, K; Dil Florio, A; Craddock, N; JONES, L; Jones, I. Sleep loss as a trigger of mood episodes in bipolar disorder: individual differences based on diagnostic subtype and gender. *Br J Psychiatry.*2017; 211(3):169-174.
15. Frías, Á; Dickstein, DP; Merranko, J; Gill, MK; Goldstein, TR; Goldstein, BI; Hower, H; Yen, S; Hafeman, DM; Liao, F; Diler, R; Axelson, D; Strober, M; Hunt, JI, Ryan, ND; Keller, MB; Nirmaher, B. Longitudinal cognitive trajectories and associated clinical variables in youth with bipolar disorder. *Bipolar Disord.*2017;19(4):273-284.
16. Hafeman, DM; Merranko, J; Goldstein, TR; Axelson, D; Goldstein, BI; Monk, K; Hickey, MB; Sakolsky, D; Diler, R; Iyengar, S; Brent, DA; Kupfer, DJ; Kattan, MW; Birmaher, B. Assessment of a Person-Level Risk Calculator to Predict New-Onset Bipolar Spectrum Disorder in Youth at Familial Risk. *JAMA Psychiatry.* V.74(8), P.841-847, 2017 *JAMA Psychiatry.* 2017;74(8):841-847.