

▶ CONFORME O DSM-5 ◀



# TRANSTORNO BIPOLAR

TEORIA E CLÍNICA

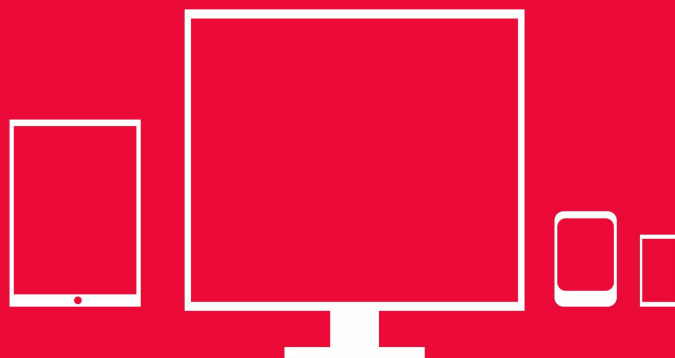
FLÁVIO KAPCZINSKI • JOÃO QUEVEDO  
ORGANIZADORES



**ABP**  
Associação  
Brasileira de  
Psiquiatria

SEGUNDA EDIÇÃO





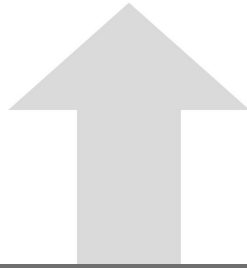
## Aviso

---

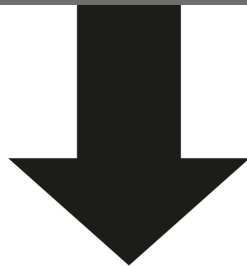
Todo esforço foi feito para garantir a qualidade editorial desta obra, agora em versão digital. Destacamos, contudo, que diferenças na apresentação do conteúdo podem ocorrer em função das características técnicas específicas de cada dispositivo de leitura.

**Nota:** A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a própria experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações na terapêutica, onde também se insere o uso de

medicamentos. Os autores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula completa de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas precauções e contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos introduzidos recentemente no mercado farmacêutico ou raramente utilizados.



**TRANSTORNO BIPOLAR**  
**TEORIA E CLÍNICA**  
FLÁVIO KAPCZINSKI • JOÃO QUEVEDO  
ORGANIZADORES



Versão impressa  
desta edição: 2016



**ABP**  
Associação  
Brasileira de  
Psiquiatria



A Artmed é a editora  
oficial da ABP

2016

© Artmed Editora Ltda., 2016

**Gerente editorial**

*Leticia Bispo de Lima*

**Colaboraram nesta edição:**

**Coordenadora editorial**

*Cláudia Bittencourt*

**Assistente editorial**

*Paola Araújo de Oliveira*

**Capa**

*Tatiana Sperhacke*

**Preparação do original**

*Antonio Augusto da Roza*

**Leitura final**

*Camila Wisnieski Heck*

**Projeto e editoração**

*Bookabout – Roberto Carlos Moreira Vieira*

**Produção digital**

*Loope | [www.loope.com.br](http://www.loope.com.br)*

---

T772 Transtorno bipolar : teoria e clínica [recurso eletrônico] /  
Organizadores, Flávio Kapczinski, João Quevedo. – 2. ed. – Porto  
Alegre : Artmed, 2016. e-PUB.

Editado como livro impresso em 2016.

ISBN 978-85-8271-270-2

1. Psiquiatria. 2. Transtorno bipolar. I. Kapczinski, Flávio. II. Quevedo,  
João.

CDU 616.89-008

---

Catálogo na publicação: Poliana Sanchez de Araujo CRB-10/2094



Reservados todos os direitos de publicação à  
ARTMED EDITORA LTDA., uma empresa do GRUPO A EDUCAÇÃO  
S.A.

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana  
90040-340 – Porto Alegre, RS  
Fone: (51) 3027-7000 – Fax: (51) 3027-7070

#### SÃO PAULO

Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5  
Cond. Espace Center – Vila Anastácio  
05095-035 – São Paulo, SP  
Fone: (11) 3665-1100 – Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – [www.grupoa.com.br](http://www.grupoa.com.br)

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,  
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico,  
gravação,  
fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

## Autores



**Flávio Kapczinski.** Psiquiatra. Doutor em Psiquiatria pela University of London (Reino Unido). Livre-docente pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Professor titular do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

**João Quevedo.** Psiquiatria. Doutor em Ciências Biológicas (Bioquímica) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor titular de Psiquiatria e coordenador do Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (Unesc). Professor de Psiquiatria no Department of Psychiatry and Behavioral Sciences da The University of Texas Medical School at Houston, Estados Unidos. Pesquisador 1A do CNPq.

---

**Adam Fijtman.** Acadêmico de Medicina na UFRGS. Pesquisador do Laboratório de Psiquiatria Molecular do Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

**Adiel Rios.** Psiquiatra. Mestrando no Programa de Pós-graduação em Psiquiatria da Unifesp. Pesquisador do Programa de Reconhecimento e Intervenção em Estados Mentais de Risco (Prisma) e do Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LINC) da Unifesp. Colaborador

de pesquisas de prevenção em transtornos mentais realizadas pelo Instituto Nacional de Psiquiatria do Desenvolvimento para a Infância e Adolescência (INPD) em parceria com a Unifesp e o King's College London.

**Adriane R. Rosa.** Farmacêutica-bioquímica. Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS. Professora adjunta do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS. Pesquisadora do Laboratório de Psiquiatria Molecular do HCPA.

**Amanda Galvão-de Almeida.** Psiquiatra. Especialista em Terapia Cognitiva pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Doutora em Ciências pela Unifesp. Professora adjunta do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA.

**André Akira Sueno Goldani.** Acadêmico de Medicina na UFRGS.

**André C. Caribé.** Psiquiatra. Mestre em Neurociências pela UFBA. Doutorando em Neurociências pela UFBA. Professor de Psiquiatria da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

**André Férrer Carvalho.** Psiquiatra. Professor adjunto de Psiquiatria e líder do Grupo de Pesquisas em Psiquiatria Translacional do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC). Pesquisador do CNPq.

**Andre Russowsky Brunoni.** Psiquiatra. Doutor em Neurociências pela Universidade de São Paulo (USP). Coordenador do Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação/EMT do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (IPq-HCFMUSP).

**Ângela M. A. Miranda-Scippa.** Psiquiatra. Doutora em Ciências pela Unifesp. Professora associada do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA. Coordenadora do Centro de Estudo de Transtornos de Humor e Ansiedade da UFBA (CETHA--UFBA). Presidente da Associação Brasileira de Transtorno Bipolar (ABTB).

**Antonio Lucio Teixeira.** Psiquiatra e Neurologista. Mestre e Doutor em Biologia Celular pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Livre-docente em Psiquiatria pela Unifesp. Professor associado da Faculdade de Medicina da UFMG.

**Antônio Prates.** Médico residente em Psiquiatria no HCPA-UFRGS.



**Bernardo de Mattos Viana.** Residência médica em Psiquiatria pelo Hospital das Clínicas da UFMG. Residência médica em Psiquiatria Geriátrica pelo IPq-HCFMUSP. Doutor em Medicina Molecular pela Faculdade de Medicina da UFMG.

**Bernardo de Sampaio.** Psiquiatra. Assistente e pesquisador do Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação (SIN), LIM-27, IPq-HCFMUSP. Coordenador do Ambulatório de Transtornos de Humor e de Ansiedade (ATHA) do Departamento de Neurociências da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC).

**Betina Mariante Cardoso.** Psiquiatra. Especialista em Psicoterapia de Orientação Analítica pelo Centro de Estudos Luís Guedes (CELG-UFRGS). Mestre em Psiquiatria pela UFRGS. Mestranda em Teoria da Literatura pela Faculdade de Letras da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (FALE-PUCRS).

**Bianca Pfaffenseller.** Biomédica. Mestre em Bioquímica pela UFRGS. Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da UFRGS.

**Breno S. Diniz.** Psiquiatra. Doutor em Ciências pela USP. Pós-doutorado em Neurociências pela Universidade de Pittsburgh, Estados Unidos. Professor adjunto do Departamento de Saúde Mental da Faculdade de Medicina da UFMG.

**Clarissa Severino Gama.** Psiquiatra. Mestre e Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS. Pós-doutorada na Universidade de Melbourne, Austrália. Livre-docente pela Unifesp. Professora do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS. Pesquisadora do CNPq.

**Cristian Patrick Zeni.** Psiquiatra e psiquiatra da infância e adolescência. Mestre, Doutor e Pós-doutor em Psiquiatria pela UFRGS. Professor da University of Texas Health Science Center at Houston, Texas, Estados Unidos. Diretor do Programa de Transtorno de Humor para Crianças e Adolescentes.

**Doris Hupfeld Moreno.** Psiquiatra. Mestre em Medicina pela FMUSP. Doutora em Ciências Médicas pela FMUSP. Pesquisadora do Programa de Transtornos Afetivos (Progruda) do IPq-HCFMUSP.

**Elisa Brietzke.** Psiquiatra. Doutora em Psiquiatria pela UFRGS. Pós-doutora em Psiquiatria pela Unifesp. Professora adjunta do Departamento de Psiquiatria da Unifesp. Pesquisadora do Laboratório Interdisciplinar de Neurociências Clínicas (LINC) da Unifesp.

**Eric Cretaz.** Psiquiatra. Especialista em Psicogeriatrics. Assistente do Serviço de Eletroconvulsoterapia do IPq-HCFMUSP. Colaborador do Programa de Transtorno Bipolar (Proman) do IPq-HCFMUSP.

**Erico Castro-Costa.** Psiquiatra. Mestre e Doutor em Saúde Pública pela Faculdade de Medicina da UFMG. Pós-doutor em Epidemiologia Psiquiátrica pelo Institute of Psychiatry, King's College London. Professor do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Centro de Pesquisa René Rachou (CPqRR/Fiocruz). Pesquisador associado do CPqRR/Fiocruz.

**Fabiana Nery.** Psiquiatra. Mestre e Doutora em Medicina e Saúde pela UFBA. Professora adjunta do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da UFBA. Pesquisadora associada do Centro de Estudos dos Transtornos de Humor e Ansiedade (CETHA).

**Fabiano Alves Gomes.** Psiquiatra. Mestre e Doutor em Psiquiatria pela UFRGS. Coordenador do Ambulatório de Transtornos do Humor do Hospital Universitário de Brasília – Universidade de Brasília (HUB-UnB).

**Fabio Barbirato.** Psiquiatra. Professor de Psiquiatria da Infância e Adolescência da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC Rio). Coordenador do Setor de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital Escola Geral da Santa Casa do Rio de Janeiro. Diretor da Associação de Psiquiatria do Rio de Janeiro (APERJ).

**Fabio Gomes de Matos e Souza.** Psiquiatra. Doutor em Psiquiatria. Professor associado de Psiquiatria da UFC. Coordenador do Grupo de Estudos em Transtornos Afetivos (GETA).

**Fernando Silva Neves.** Psiquiatra. Mestre e Doutor em Biologia Celular pelo Instituto de Ciências Biológicas da UFMG (ICB-UFMG). Professor de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Coordenador do Núcleo de Transtornos Afetivos do HC-UFMG.

**Gabriel Rodrigo Fries.** Biomédico. Mestre em Ciências Biológicas (Bioquímica) pela UFRGS. Doutor em Ciências Biológicas (Bioquímica)

pela UFRGS, com período sanduíche no Instituto Max Planck de Psiquiatria, Alemanha. Pós-doutorando no Departamento de Psiquiatria e Ciências Comportamentais na University of Texas Health Science Center at Houston, Texas, Estados Unidos.

**Humberto Corrêa.** Psiquiatra. Mestre em Psicofarmacologia pela Université Louis Pasteur-França. Doutor em Farmacologia e Fisiologia pela UFMG. Pós-doutor em Genética Molecular pela Université Paris-Decartes, França. Professor titular de Psiquiatria da UFMG.

**Isabela Maria Magalhães Lima.** Psicóloga, Mestre e doutoranda em Medicina Molecular pela Faculdade de Medicina da UFMG. Membro da Diretoria da Associação de Terapias Cognitivas de Minas Gerais (ATC-Minas). Colaboradora do Laboratório de Investigações em Neurociência Clínica – LINC – MM – UFMG.

**Izabela G. Barbosa.** Psiquiatra. Mestre e Doutora em Neurociências pela UFMG.

**Jair C. Soares.** Professor e Chairman no Department of Psychiatry and Behavioral Sciences da The University of Texas Medical School at Houston, Estados Unidos.

**Joana Bücker.** Psicóloga. Mestre e Doutora em Ciências Médicas (Psiquiatria) pela UFRGS. Pós-doutoranda em Ciências Médicas (Psiquiatria) na UFRGS.

**José Alberto Del Porto.** Psiquiatra. Professor titular do Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da Unifesp. Fundador e coordenador do Programa de Atenção e Pesquisas sobre Transtorno Bipolar, Depressões e Transtornos Ansiosos (PRODAF).

**Leandro F. Malloy-Diniz.** Neuropsicólogo. Doutor em Farmacologia Bioquímica e Molecular pela UFMG. Professor do Departamento de Saúde Mental da Faculdade de Medicina da UFMG. Presidente da Sociedade Brasileira de Neuropsicologia (2011-2015).

**Lineth Hiordana Ugarte Bustamante.** Psicóloga. Pós-graduanda em Psiquiatria e Psicologia Médica na Unifesp.

**Luiz Paulo Grinberg.** Psiquiatra. Supervisor do Programa de Doenças Afetivas (PRODAF) da Unifesp.

**Marcia Kauer-Sant'Anna.** Psiquiatra. Doutora em Bioquímica pela UFRGS. Pós-doutora em Transtornos do Humor pela University of British Columbia, Canadá. Professora adjunta do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS. Supervisora da Residência Médica em Psiquiatria do HCPA.

**Mariana Pedrini Uebel.** Psiquiatra. Mestre e Doutora em Psiquiatria pela UFRGS. Fellowship no Psychiatric Institute da Columbia University of New York, Estados Unidos. Pós-doutoranda no Programa de Pós-graduação do Departamento de Psiquiatria da EPM-Unifesp. Pesquisadora do Programa de Intervenção em Estados Mentais de Risco (Prisma) da Unifesp.

**Mario Aranha.** Psiquiatra. Médico assistente do Hospital Juliano Moreira.

**Marlos Vasconcelos Rocha.** Neurologista. Doutorando no Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da UFBA. Colaborador do Centro de Estudo de Transtornos do Humor e Ansiedade do Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

**Marsal Sanches.** Psiquiatra. Mestre em Psiquiatria e Doutor em Ciências pela Unifesp. Postdoctoral research fellowship pela University of Texas Health Science Center at Houston, Estados Unidos. Psiquiatra assistente do St. Alexius Medical Center em Bismarck, Dakota do Norte. Professor associado do Departamento de Psiquiatria da University of North Dakota.

**Marta Haas Costa.** Médica. Residente em Psiquiatria no HCPA.

**Mauricio Kunz.** Psiquiatra. Especialista em Transtornos do Humor pela University of British Columbia, Canadá. Mestre e Doutor em Psiquiatria pela UFRGS. Professor adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS. Professor do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas (Psiquiatria) da UFRGS.

**Paulo Rodrigues Nunes Neto.** Psiquiatra. Mestre em Ciências Médicas pela UFC. Professor assistente do Departamento de Medicina Clínica da UFC.

**Pedro Vieira da Silva Magalhães.** Psiquiatra. Professor adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS. Pesquisador do Laboratório de Psiquiatria Molecular do HCPA.

**Ricardo Alberto Moreno.** Psiquiatra. Diretor do Programa de Transtorno Afetivos (Gruda) do Instituto e Departamento de Psiquiatria do HC-FMUSP.

**Ricardo Tavares Pinheiro.** Psiquiatra. Mestre em Psicologia do Desenvolvimento. Doutor em Ciências Médicas. Professor titular de Psiquiatria e do Programa de Pós-graduação de Mestrado e Doutorado em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas (UCPel). Pesquisador do CNPq.

**Roger Bitencourt Varela.** Biólogo. Mestre em Ciências da Saúde pela Unesc. Doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde pela Unesc.

**Samira S. Valvassori.** Bióloga. Mestre e Doutora em Ciências da Saúde pela Unesc. Professora do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e coordenadora do Laboratório de Sinalização Neural e Psicofarmacologia da Unesc.

**Sheila C. Caetano.** Psiquiatra da infância e adolescência. Especialista em Transtorno Bipolar. Doutora e Pós-doutorada pela FMUSP. Professora adjunta do Departamento de Psiquiatria/Unidade de Psiquiatria da Infância e Adolescência (UPIA) da Unifesp.

**Thales Vianna Coutinho.** Psicólogo. Membro discente do Laboratório de Investigações em Neurociência Clínica da UFMG.

**Wagner de Sousa Gurgel.** Médico. Residente de Psiquiatria do Centro Psiquiátrico Rio de Janeiro (CPRJ). Pesquisador do GETA.

**Wilson Resende.** Psicólogo. Mestre em Ciências da Saúde pela Unesc.

# Agradecimentos



Às nossas esposas e filhos pela compreensão em relação ao tempo que dedicamos ao trabalho acadêmico, muitas vezes em detrimento de atividades em família.

À Associação Brasileira de Psiquiatria pelo apoio e chancela à Coleção Teoria e Clínica.

Ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, financiado pelo CNPq, pela infraestrutura e condições que tem oferecido às nossas pesquisas.

Aos pacientes, fonte constante de inspiração na luta por uma psiquiatria de qualidade.

## Sobre a Coleção Teoria e Clínica



A Coleção Teoria e Clínica lança, com muito orgulho, a 2ª edição da obra *Transtorno bipolar: teoria e clínica*, organizada pelos renomados Flávio Kapczinski e João Quevedo. Após a excelente repercussão de sua 1ª edição e das obras *Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade*, *Depressão*, *Transtorno de pânico*, *Transtorno de ansiedade social* e *Esquizofrenia*, a Coleção começa a ser renovada, tendo em vista o enriquecimento da literatura científica.

As obras são destinadas a profissionais clínicos, estudantes, professores e pesquisadores, no entanto, certamente atingem um público mais amplo. Trazem novidades e avanços na área e cumprem o importante papel de servir como suporte para a atuação de diversos profissionais e contribuir para o crescimento da literatura científica nacional.

Os autores dos livros que compõem a Coleção foram cuidadosamente escolhidos tendo por base suas excelentes atuações e capacidade de transmitir conhecimento. Como resultado, apresentam-se obras que contribuem para a atualização do leitor de forma fácil e objetiva.

Certamente o lançamento da 2ª edição desta obra justifica-se por sua qualidade e possibilidade de acrescentar ainda mais informações ao extenso conhecimento sobre o transtorno bipolar. *Transtorno bipolar: teoria e clínica* é composto por 21 capítulos e perpassa temas como diagnóstico, tratamento

medicamentoso e psicoterápico, comorbidades e tantos outros fatores que possibilitam assistência cada vez melhor aos portadores e seus familiares.

**Antônio Geraldo da Silva**  
*Presidente da Associação  
Brasileira de Psiquiatria (ABP)*



# Apresentação



É com grande prazer que apresento a nova edição do livro *Transtorno bipolar: teoria e clínica*, organizado pelos professores Flávio Kapczinski e João Quevedo. Inicialmente, considero desnecessário tecer comentários sobre a importância desses grandes pesquisadores no cenário da psiquiatria brasileira e mundial, pois suas publicações científicas têm contribuído de maneira decisiva para aprimorar o conceito, a neurobiologia e o tratamento do transtorno bipolar (TB), ensinando estudantes, treinando psiquiatras e colaborando para o surgimento de novos pesquisadores, o tripé da medicina.

Com a responsabilidade de exercer atualmente o papel de presidente da Associação Brasileira de Transtorno Bipolar (ABTB), sinto-me na obrigatoriedade de lembrar que o TB é uma doença complexa, com apresentações clínicas diversas, que, quando não diagnosticada e tratada de modo adequado, pode causar danos neuronais e disfunções cognitivas significativas que impactam negativamente na qualidade de vida de seus portadores e familiares. Além disso, diversos fatores podem dificultar o controle dessa patologia, ocasionando grandes desafios na condução do tratamento, entre eles a heterogeneidade das fases da doença, a presença de especificadores mistos, de comorbidades, a ciclagem rápida e a elevada taxa de comportamento suicida. Temas que nortearam o desenvolvimento dos vários capítulos deste livro.

Acredito que, diante desse panorama e pensando em atualizar e compilar dados recentes sobre os vários aspectos do TB, esta obra foi elaborada e quase matematicamente programada em duas partes. Diversos temas foram distribuídos em 21 capítulos, dos quais metade envolve linhas de pesquisa sobre a epidemiologia, a classificação, a fisiopatologia, as comorbidades psiquiátricas e não psiquiátricas, os modelos animais do TB, a neuroimagem, a neuropsicologia, a genética e o suicídio, este último, um dos fatores mais temidos na prática clínica. A outra metade do livro contém capítulos que abordam diversos aspectos relacionados ao tratamento do TB, como o arsenal terapêutico utilizado, classificado em terapias biológicas farmacológicas e não farmacológicas, e as psicoterapias. Em outros capítulos são apresentadas as condutas terapêuticas indicadas em cada fase específica da doença: depressão, mania/hipomania e estados mistos; além de casos com ciclagem rápida. Há também um capítulo especial destinado apenas ao tratamento dos casos refratários. São abordados, ainda, os tratamentos nas fases extremas do ciclo da vida (infância/adolescência e senectude) e na gravidez.

Diante de tal abrangência, esta obra se configura em uma nova fonte de conhecimento para atingir seu principal objetivo: ajudar a melhorar a qualidade de vida dos pacientes com TB. Também ressalto que a escolha dos autores responsáveis por cada capítulo teve como critério a inclusão de docentes e pesquisadores renomados que têm como foco principal de atuação, na área acadêmica, o estudo da doença bipolar. Dessa forma, o conteúdo atualizado tem como base evidências científicas aliadas à vasta experiência clínica dos autores, o que possibilitou a escrita de um texto claro e objetivo, bastante aprazível.

Enfim, é nesse panorama favorável e ávido por mais conhecimento que nasce este livro. Por isso, desejo a todos uma boa leitura, com o entusiasmo de quem continua a acreditar na ciência, no ser humano e na vida.

**Ângela M. A. Miranda-Scippa, M.D., Ph.D.**

*Professora associada do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB/UFBA)  
Coordenadora do Centro de Estudos de Transtornos de Humor e Ansiedade (CETHA/UFBA)*

*Presidente da Associação Brasileira  
de Transtorno Bipolar (ABTB)*

## Prefácio



Passados quase dez anos desde a publicação da primeira edição deste livro, muitos foram os avanços relacionados aos conhecimentos sobre o transtorno bipolar e seu tratamento, o que tornou a atualização desta obra imprescindível. Nesse período, novas pesquisas foram realizadas, novos critérios diagnósticos foram estabelecidos com a publicação da quinta edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5), técnicas diagnósticas foram aprimoradas e o tratamento – tanto psicoterápico como medicamentoso – trouxe novas contribuições para uma melhor qualidade de vida para pacientes e seus familiares.

No entanto, apesar dos avanços citados, o transtorno bipolar permanece sendo um dos transtornos mentais mais prevalentes na população, e seu impacto na vida dos portadores e das pessoas que com eles convivem é significativo, exigindo atenção especial por parte dos profissionais da área da saúde mental.

Levando essas questões em conta, esta nova edição de *Transtorno bipolar: teoria e clínica* mantém os objetivos de sua edição anterior, ou seja, trazer aos profissionais e estudantes brasileiros os conceitos fundamentais para o entendimento dessa condição e reunir as informações mais atuais e relevantes para a prática clínica. Para tanto, contamos novamente com a contribuição de um grupo de destacados colegas brasileiros que se dedicam à

pesquisa, ao ensino e à prática clínica, a fim de proporcionar aos leitores um livro conciso e completo sobre o transtorno bipolar.

**Os organizadores**

# Sumário



## **1** Epidemiologia do transtorno bipolar

*Pedro Vieira da Silva Magalhães, Marta Haas Costa, Ricardo Tavares Pinheiro*

## **2** Fisiopatologia do transtorno bipolar: novas tendências

*Gabriel Rodrigo Fries, Bianca Pfaffenseller, Flávio Kapczinski*

## **3** Modelos animais de transtorno bipolar

*Samira S. Valvassori, Roger Bitencourt Varela, Wilson Resende, João Quevedo*

## **4** Genética do transtorno bipolar

*Fernando Silva Neves, Humberto Corrêa*

## **5** Fenomenologia e diagnóstico do transtorno bipolar

*Antônio Prates, Mauricio Kunz*

## **6** Neuroimagem no transtorno bipolar

*Marsal Sanches, Jair C. Soares*

## **7** Neuropsicologia do transtorno bipolar em adultos

*Thales Vianna Coutinho, Isabela Maria Magalhães Lima, Fernando Silva Neves, Leandro F. Malloy-Diniz*

## **8** Mania

*Ricardo Alberto Moreno, Doris Hupfeld Moreno*

## **9** Depressão bipolar

*Izabela G. Barbosa, Antonio Lucio Teixeira*

## **10 Estados mistos e ciclagem rápida**

*José Alberto Del Porto, Luiz Paulo Grinberg*

## **11 Comorbidades psiquiátricas no transtorno bipolar**

*Marcia Kauer-Sant'Anna, Betina Mariante Cardoso, Joana Bücken*

## **12 Profilaxia/manutenção no transtorno bipolar**

*Wagner de Sousa Gurgel, Fabio Gomes de Matos e Souza*

## **13 Transtorno bipolar e comorbidades clínicas**

*Fabiano Alves Gomes*

## **14 Tratamento farmacológico do transtorno bipolar**

*Clarissa Severino Gama, André Akira Sueno Goldani, Adam Fijtman, Adriane R. Rosa*

## **15 Neuromodulação não invasiva e eletroconvulsoterapia no transtorno bipolar**

*Andre Russowsky Brunoni, Bernardo de Sampaio, Eric Cretaz*

## **16 Tratamento psicoterápico do transtorno bipolar**

*Fernando Silva Neves, Isabela Maria Magalhães Lima, Leandro F. Malloy-Diniz*

## **17 Manejo de casos refratários de transtorno bipolar**

*Paulo Rodrigues Nunes Neto, André Férrer Carvalho*

## **18 Comportamento suicida e transtorno bipolar**

*Mario Aranha, André C. Caribé, Fabiana Nery, Amanda Galvão-de Almeida, Marlos Vasconcelos Rocha, Ângela M. A. Miranda-Scippa*

## **19 Transtorno bipolar na infância e adolescência**

*Cristian Patrick Zeni, Fabio Barbirato, Sheila C. Caetano*

## **20 Neuropsicologia do transtorno bipolar no idoso**

*Bernardo de Mattos Viana, Breno S. Diniz, Erico Castro-Costa*

## **21 Transtorno bipolar e gestação**

*Adiel Rios, Mariana Pedrini Uebel, Lineth Hiordana Ugarte Bustamante, Elisa Brietzke*

**Conheça também**

**Grupo A**

**1**





# Epidemiologia do transtorno bipolar

**Pedro Vieira da Silva Magalhães**

**Marta Haas Costa**

**Ricardo Tavares Pinheiro**

## INTRODUÇÃO

A epidemiologia psiquiátrica já foi comparada a um campo minado, talvez por sua história repleta de falhas de replicação.<sup>1</sup> Muitas dessas falhas se devem a desenhos de pesquisa inadequados, executados sem um pensamento epidemiológico cuidadoso. Evidências epidemiológicas devem fornecer uma medida de magnitude da doença, sua distribuição na população e uma composição de distintos fatores de risco associados. Tais evidências podem ser utilizadas para associar a patologia aos fatores genéticos, psicológicos, sociais e ambientais. O diagnóstico das taxas de risco em determinada população é um dos principais objetivos de estudos epidemiológicos,<sup>2</sup> e essa investigação deve ser necessariamente baseada em amostras populacionais, a fim de minimizar os vieses que estão presentes quando se estudam apenas aqueles casos que buscaram tratamento.<sup>3</sup>

Muito embora estudos comunitários tenham sido conduzidos nos Estados Unidos desde o fim da Segunda Guerra Mundial, somente com a criação de entrevistas estruturadas baseadas no *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-III) tem sido possível estimar a distribuição de determinados transtornos mentais.<sup>4</sup> <sup>5</sup> É essa “terceira geração” da epidemiologia psiquiátrica que permite a avaliação de transtornos mentais

específicos (p. ex., transtorno bipolar em vez de “psicoses”), já que combina o inquérito de campo com uma abordagem deliberada em transtornos determinados.<sup>6</sup>

Um elemento essencial nesses estudos é um método de definição de caso apropriado para a população-alvo. Quando grandes amostras (milhares a dezenas de milhares de participantes) são utilizadas, os métodos de detecção diagnóstica devem ser adaptados para que entrevistadores leigos possam inquirir os sujeitos da pesquisa em suas residências.<sup>2</sup> É necessário que essas entrevistas sejam altamente estruturadas, já que não se pode esperar que os entrevistadores interpretem respostas a perguntas abertas sobre significância clínica. Como resultado, uma questão importante a avaliar nesses estudos é a validade e fidedignidade dos diagnósticos. Apoiada nesses métodos, a epidemiologia do transtorno bipolar (TB) tem sido mais bem delimitada nas últimas décadas. Enquanto o DSM-5 distingue pacientes com TB tipo I, tipo II e “outros”, a validade desses grupos tem sido criticada, sobretudo quanto à identificação de morbidade subdiagnóstica.<sup>7</sup> A prevalência do TB na população – e igualmente de qualquer diagnóstico – depende de quão restritivos são os critérios diagnósticos adotados. Como exemplo, a proporção de indivíduos com TB entre pacientes com transtornos do humor, dependendo da definição de hipomania, variou entre um quarto e metade no estudo de Zurique.<sup>7</sup>

Neste capítulo, oferecemos uma revisão crítica dos principais inquéritos epidemiológicos realizados em amostras populacionais representativas (Tab. 1.1). Desde a publicação da versão anterior deste livro,<sup>8</sup> a epidemiologia do TB vem sendo mais bem delimitada no mundo. Isso se deve principalmente a uma série de grandes inquéritos epidemiológicos – inclusive a partir de amostra brasileira. O estudo World Mental Health Survey Initiative,<sup>9</sup> em particular, e suas consequências para o TB serão um foco importante deste capítulo.

**TABELA 1.1**

Características do delineamento dos principais inquéritos epidemiológicos de base populacional

Estudo	País	Instrumento	Taxa de resposta	Tamanho da amostra	Subtipos avaliados
Weissman e colaboradores <sup>10</sup>	EUA	DIS*	68-79%	19.182	Transtorno bipolar tipo I Transtorno bipolar tipo II
Kessler e colaboradores <sup>15</sup>	EUA	CIDI**	82,4%	8.098	Transtorno bipolar tipo I
ten Have e colaboradores <sup>16</sup>	Holanda	CIDI v1.1	Nd	7.076	Transtorno bipolar tipo I Transtorno bipolar SOE

Mitchell e colaboradores <sup>17</sup>	Austrália	CIDI v2.1	78,1%	10.641	Transtorno bipolar tipo I
Moreno e colaboradores <sup>18</sup>	Brasil	CIDI v1.1	65,2%	1.464	Transtorno bipolar tipo I Transtorno bipolar tipo II Hipomania subsindrômica Sintomas maníacos
Schaffer e colaboradores <sup>19</sup>	Canadá	CIDI	77%	36.984	Transtorno bipolar tipo I
Merikangas e colaboradores <sup>20</sup>	EUA	CIDI v3.0	70,9%	9.282	Transtorno bipolar tipo I Transtorno bipolar tipo II Transtorno bipolar sublimiar
Merikangas e colaboradores <sup>9</sup>	Mundial	WMH-CIDI	75%	61.392	Transtorno bipolar tipo I Transtorno bipolar tipo II Transtorno bipolar sublimiar
Viana e colaboradores <sup>14***</sup>	Brasil	WMH-CIDI	81,3%	5.037	Transtorno bipolar tipo I Transtorno bipolar tipo II
Hoertel e colaboradores <sup>21</sup>	EUA	AUDADIS-IV	81%	43.093	Transtorno bipolar tipo I Transtorno bipolar tipo II Hipomania subsindrômica
Mitchell e colaboradores <sup>22</sup>	Austrália	WMH-CIDI	60%	8.841	Transtorno bipolar tipo I Transtorno bipolar tipo II

\* Diagnostic Interview Schedule.

\*\* Composite International Diagnostic Interview.

\*\*\* Braço do WMH realizado no Brasil, com população da Região Metropolitana da cidade de São Paulo.

## PREVALÊNCIA

Prevalência se refere à proporção da população afetada em um intervalo de tempo especificado. As duas estimativas de prevalência que têm sido mais utilizadas são a *durante a vida* (a taxa da população com história de doença até o momento da avaliação) e a *nos últimos 12 meses* (a proporção da população afetada no ano anterior à avaliação).<sup>4</sup> Como o TB é crônico e recorrente, as taxas de prevalência durante a vida devem ser representativas da doença na população. Estudos de incidência, nos quais idealmente uma coorte começa o estudo livre da doença, ainda são raros na população em geral. Esse tipo de delineamento é mais adequado para investigar fatores de risco, e sua escassez é uma das dificuldades no estabelecimento de cadeias causais em psiquiatria.

O primeiro estudo comunitário moderno a utilizar critérios do DSM-III para gerar dados relativos a taxas e risco para transtornos afetivos foi o Estudo de Captação de Área (ECA), nos Estados Unidos.<sup>10</sup> Nessa pesquisa, prevalência durante a vida encontrada para o TB tipo I foi de 0,8%, e para o tipo II, 0,5%. Desde então, grandes inquéritos foram realizados, já sendo possível discutir a distribuição do transtorno nas diversas regiões do mundo, e com uma maior padronização.

Duas revisões sistemáticas recentes informam sobre a disponibilidade de dados de prevalência e uma estimativa média da frequência do TB.<sup>11,12</sup> Ferrari e colaboradores <sup>11</sup> localizaram dados populacionais de poucas regiões do mundo em relação à prevalência da doença. Nos 29 estudos oriundos de 20 países, a prevalência nos últimos 12 meses foi de 0,6% para homens e de quase 1% para mulheres (média geral de 0,84%). Já a revisão conduzida por Clemente e colaboradores incluiu 25 estudos oriundos de 15 países, com um total de mais de 275 mil participantes. A prevalência durante a vida foi de 1,06% para o tipo I e de 1,57% para tipo II, com grande heterogeneidade em ambos os resultados. Foi encontrado aumento da prevalência do tipo I quando se usou o DSM-IV, em comparação à utilização do DSM-III-R e do DSM-III.<sup>12</sup>

Diferenças regionais em prevalência foram encontradas também na World Mental Health Survey Initiative, com dados de prevalência de 11 países.<sup>9</sup> Esses estudos foram planejados pela Organização Mundial da Saúde com o objetivo de obter estimativas de prevalência e impacto dos transtornos mentais em países representantes de todas as regiões do mundo. É importante notar que as estimativas provenientes dessa série de inquéritos são mais confiáveis que aquelas encontradas nas metanálises citadas, já que se utilizou do mesmo instrumento nas diversas regiões. Isso permite uma comparação mais realista de diferenças e uma melhor compreensão da prevalência global do transtorno. Em geral, esses devem ser compreendidos como os melhores dados de prevalência disponíveis. As taxas de prevalência durante a vida foram de 0,6% para tipo I, 0,4 % para tipo II, 1,4 % para transtornos sublimiães e 2,4 % para todo o espectro bipolar.<sup>9</sup> No entanto, essa prevalência variou de 0,1%, na Índia, até 4,4%, nos Estados Unidos. Isso realça a relevância do exame de dados locais.

No Brasil, os melhores dados também vêm desse inquérito.<sup>9,12,14</sup> No São Paulo Megacity, mais de 5 mil adultos foram entrevistados. A prevalência geral de TB foi de 2,1%, sendo 0,9% do tipo I e 0,2% do tipo II. Também foi demonstrado um efeito de corte importante nessa amostra.

Pesquisas de incidência dos transtornos psiquiátricos são raras. Em estudo prospectivo com respondentes do National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC), foi encontrada incidência de 1,97 e 0,65%, para TB tipo I e tipo II, respectivamente, em três anos de seguimento.

23 Outro estudo encontrou índice de incidência para primeiro episódio maníaco e tipo I de 1,7 a 6,5 por 100 mil em um ano (Tab. 1.2).<sup>24</sup>

**TABELA 1.2**

Prevalência de transtorno bipolar tipo I, tipo II e formas sublimiáres durante a vida e nos últimos 12 meses

Estudo	Transtorno bipolar tipo I		Transtorno bipolar tipo II		Transtorno bipolar sublimiar		Transtorno do espectro bipolar	
	12 meses	Vida	12 meses	Vida	12 meses	Vida	12 meses	Vida
Weissman e colaboradores <sup>10</sup>	0,7%	0,8%	0,3%	0,5%	—*	—	—	—
Kessler e colaboradores <sup>15</sup>	0,37%	0,45%	—	—	—	—	—	—
ten Have e colaboradores <sup>16</sup>	—	1,3%	—	0,6%	—	—	—	—
Mitchell e colaboradores <sup>17</sup>	0,5%	—	—	—	—	—	—	—
Moreno e colaboradores <sup>18</sup>	—	1%	—	0,7%	—	6,6%	—	—
Shaffer e colaboradores <sup>19</sup>	—	2,2%	—	—	—	—	—	—
Merikangas e colaboradores <sup>20</sup>	0,6%	1%	0,8%	1,1%	1,4%	2,4%	—	—
Merikangas e colaboradores <sup>9</sup>	0,4%	0,6%	0,3%	0,4%	0,8%	1,4%	—	—
Viana e colaboradores <sup>14**</sup>	—	0,9%	—	0,2%	—	—	—	2,1%
Hoertel e colaboradores <sup>21</sup>	0,87%	2,19%	0,32%	1,12%	1,84%	2,53%	—	—
Mitchell e colaboradores <sup>22</sup>	0,5%	—	0,4%	—	—	—	—	—

\* Não disponível.

\*\* Braço do WMH realizado no Brasil, com população da Região Metropolitana da cidade de São Paulo.

## FATORES ASSOCIADOS

Além de identificar a taxa basal de prevalência da doença, estudos comunitários são essenciais para o reconhecimento de subgrupos de risco na população. Estes são componentes específicos associados à patologia que têm o potencial de impacto na cadeia causal que leva à doença.<sup>2</sup> Enquanto impressões clínicas estimulam a pesquisa em fenomenologia e tratamento, achados epidemiológicos podem apontar abordagens promissoras para a compreensão de processos patológicos.<sup>1</sup>

### Sexo

Um achado consistente nos estudos populacionais tem sido prevalências similares entre os sexos, pelo menos para o TB tipo I,<sup>10,14-17,19,25</sup> o que foi replicado em um estudo prospectivo.<sup>23</sup> Um menor número de pesquisas também não encontrou diferenças na prevalência do TB tipo II.<sup>20</sup> Trabalhos envolvendo adolescentes também parecem confirmar a falta de diferença entre os sexos nas taxas de TB. Esse achado aponta para uma fonte de viés nos estudos com amostras clínicas, que tendem a apresentar maior proporção

de mulheres em tratamento para o TB.<sup>24</sup> A associação entre sexo feminino e procura por tratamento provavelmente explique as diferenças.

## **Idade**

Nos inquéritos epidemiológicos, a prevalência do TB, não apenas durante a vida<sup>10,14,15,18-20</sup> como também nos últimos 12 meses,<sup>10,17</sup> tem sido maior em grupos de menor faixa etária. No inquérito australiano, os pacientes com TB eram mais jovens que o restante da amostra, com significativamente menos casos no braço de pacientes com 55 a 85 anos de idade.<sup>22</sup> Já em um estudo prospectivo com amostra do NESARC, pacientes com menos de 65 anos apresentaram maior risco de desenvolver TB tipo I e tipo II.<sup>23</sup>

Algumas explicações têm sido oferecidas para essa diferença nos grupos etários. Como pessoas com TB têm risco de morte precoce elevado em relação à população em geral – e não apenas por suicídio <sup>26</sup> –, uma possibilidade seria a de que o viés de sobrevivência esteja distorcendo os resultados.<sup>15</sup> Outra possibilidade é a ocorrência de um fenômeno de antecipação: em sucessivas gerações, ou a doença aumenta sua gravidade, ou diminui sua idade de instalação.<sup>27,28</sup> Isso constituiria um verdadeiro efeito de coorte, ou seja, a idade de começo do TB vem diminuindo nas novas gerações.

## **Estado civil**

As taxas de TB são significativamente maiores entre indivíduos separados, divorciados ou viúvos quando comparados a casados ou nunca casados, segundo os últimos inquéritos populacionais norte-americanos.<sup>24</sup> Do mesmo modo, no inquérito australiano, ter o transtorno foi associado com não estar casado atualmente (divorciado/separado ou nunca casado).<sup>22</sup> O que parece consenso entre os estudos é a associação entre história de divórcio, independentemente do estado civil atual, e a doença.<sup>10,17,18,20</sup> É possível que relações causais recíprocas ocorram nesse caso: tanto o episódio afetivo pode ser resultado da separação quanto tensões impostas pelo TB podem levar ao rompimento.

## **Nível educacional e socioeconômico**

O TB esteve associado a baixo *status* socioeconômico em alguns estudos,<sup>10,15</sup> mas não em todos.<sup>20</sup> A relação com desemprego é mais consistente nas pesquisas norte-americanas, e indivíduos com a doença têm maior probabilidade de depender de recursos públicos<sup>10</sup> e estar desempregados,<sup>20</sup> embora isso não tenha sido verificado em outros estudos.<sup>16,17</sup> O inquérito australiano encontrou associação entre maior escolaridade e o diagnóstico do transtorno em comparação aos casos de depressão maior e ao restante da amostra. Isso corrobora a hipótese de que indivíduos com melhor desempenho escolar e quociente de inteligência (QI) mais alto no pré-mórbido estejam sob maior risco de desenvolver a doença, bem como a associação entre TB e alta criatividade há muito descrita na literatura.<sup>22</sup> Em contrapartida, uma comparação entre taxas da doença em diversos países de alta e baixa renda mostrou prevalências maiores nos primeiros (1,4 vs. 0,7%). Além disso, os respondentes dos países de alta renda apresentaram probabilidade três vezes maior de estar em tratamento.<sup>24</sup>

## IDADE DE INÍCIO

O início precoce do TB tem sido investigado como um possível subtipo da doença.<sup>29</sup> Em amostras clínicas, o início precoce tem sido associado a aumento do risco de piores prognósticos em geral, e particularmente de ciclagem rápida, ideação suicida e comorbidade com transtornos relacionados a substâncias.<sup>30</sup> No cenário clínico, ainda, a idade de início parece diferir de modo significativo entre os subtipos do transtorno, com mediana de idade de início aproximadamente seis anos a menos para pacientes com tipo I. Entre estes, a psicopatologia do primeiro episódio se mostra semelhante, com exceção da psicose, que apresenta idade de início mais precoce (23 anos) quando comparada a mania, estados mistos e depressão (25-28 anos).<sup>31</sup>

Nos estudos comunitários transversais, a principal dificuldade na estimativa da idade de início é o viés de memória, já que a avaliação é realizada retrospectivamente.<sup>5</sup> Mesmo com tal limitação, estudos comunitários situam a idade de início do TB entre o fim da adolescência e o começo da idade adulta. No ECA, a idade média de início para o tipo I foi de 18 anos, e, para o tipo II, 22 anos;<sup>10</sup> no National Comorbidity Survey (NCS), a mediana foi de 21 anos.<sup>15</sup> Estudos prospectivos com adolescentes demonstram que o início do transtorno ocorre, em média, aos 18 anos.<sup>24</sup>



Esses achados são muito semelhantes aos da World Mental Health Survey Initiative, que aponta média de idade de início de 18,4 anos para tipo I, 20 anos para tipo II e 21,9 anos para sublimiar.<sup>9</sup> Já no inquérito populacional brasileiro, com amostra da Região Metropolitana de São Paulo, a mediana de idade de início foi de 31 anos tanto para o tipo I como para o tipo II.<sup>14</sup>

## **COMORBIDADE**

A extensa e quase universal prevalência de comorbidade e multimorbidade é um achado consistente nos diversos inquéritos de base populacional. Na World Mental Health Survey Initiative, três quartos dos pacientes com transtornos do espectro bipolar também fecharam critérios para outro transtorno durante a vida. As taxas de transtornos comórbidos foram significativamente maiores entre aqueles com tipo I e tipo II (88,2 e 83,1%, respectivamente) do que entre aqueles com transtornos sublimiares (69,1%).<sup>9</sup> Esse dado difere daqueles obtidos pelo NESARC, que encontrou diferença significativa entre os subtipos, estando o tipo I mais propenso a ter transtornos comórbidos.<sup>32</sup> O NCS-R revelou que mais de 90% daqueles com TB do tipo I ou II também preenchiam critérios para outro transtorno durante a vida.<sup>24</sup> Os transtornos de ansiedade e o transtorno por uso de substâncias aparecem como as comorbidades mais comuns.

### **Transtornos de ansiedade**

A associação entre transtornos de ansiedade e TB descrita em amostras clínicas vem sendo confirmada em estudos populacionais. O NCS-R revelou que mais de 80% dos pacientes com TB apresentaram durante a vida transtorno de ansiedade, segundo o DSM-IV, principalmente ataques de pânico e fobia social.<sup>24</sup> A associação foi encontrada no World Mental Health Survey (WMHS) e no NESARC. Neste último, quando comparados os subtipos, todos os transtornos de ansiedade foram mais relatados no tipo I, sendo o dobro para o transtorno de ansiedade generalizada, quando utilizados critérios do DSM-IV.<sup>32</sup>

### **Transtornos relacionados a substâncias**



Tanto em amostras clínicas quanto nas populacionais, a forte associação entre TB e transtorno por uso de substâncias é amplamente descrita. No NESARC, dados comparativos entre os subtipos da doença bipolar e as taxas de abuso/dependência foram significativamente maiores para drogas em indivíduos com tipo I do que naqueles com tipo II, mas não para álcool.<sup>32</sup> Já no NCS-R, a comorbidade para abuso ou dependência tanto de drogas ilícitas quanto de álcool esteve aumentada para todas as subformas, embora a associação tenha sido mais forte para aqueles com TB tipo I.<sup>20</sup> No inquérito australiano revisado, foi demonstrada forte associação entre TB e tabagismo em comparação a controles.<sup>22</sup>

## **Comorbidades clínicas**

A maioria dos estudos que demonstram associação entre doenças clínicas e transtornos psiquiátricos é transversal, e a amostra é clínica. Um estudo prospectivo com dados do NESARC seguiu por três anos pacientes com comorbidades clínicas e avaliou a incidência de transtornos psiquiátricos. Os resultados mostraram diferentes padrões de comorbidades clínicas com desenvolvimento de transtornos por uso de substâncias, de ansiedade e do humor. Foi descrita associação positiva entre artrite predizendo TB tipo I.<sup>23</sup> Já no inquérito australiano revisado, a relação entre TB e artrite ou gota, assim como obesidade, não foi significativa.<sup>22</sup>

## **INCAPACIDADE E QUALIDADE DE VIDA**

Os transtornos mentais e por uso de substâncias são a principal causa de anos vividos com incapacidade e a quinta maior responsável por incapacidade ajustada para anos de vida (DALYs) no mundo.<sup>33</sup> Na Europa, os transtornos mentais e neurológicos contribuem em maior proporção com a incapacidade, sendo os principais quando medidos em DALYs.<sup>34</sup> Embora uma quantidade grande de estudos tenha sido dedicada aos custos relacionados à incapacidade nos transtornos do humor, seu principal foco tem sido a depressão.<sup>4</sup> Mesmo com uma prevalência relativamente baixa, algumas doenças têm uma carga alta para o indivíduo.<sup>33</sup> Para o Global Burden of Disease 2010,<sup>35</sup> a perda de saúde associada a diversas doenças foi revisada. O peso de episódios maníacos foi comparável a câncer metastático e maior que, por exemplo, a

amputação de ambos os braços e tuberculose com infecção por HIV. Episódios depressivos graves (unipolares ou bipolares) tiveram peso ainda maior.

O TB tem sido associado a altas taxas de desemprego. Na população norte-americana, o diagnóstico da doença gerava menor probabilidade de estar empregado longitudinalmente<sup>36</sup> e, na população sueca, estava ligado a taxa maior de desemprego.<sup>37</sup> A renda familiar também é comprometida de modo significativo em indivíduos com o transtorno.<sup>38</sup>

Um achado consistente nos estudos populacionais é a maior quantidade de dias de trabalho perdidos, tanto em comparação à população em geral<sup>4,16,17</sup> quanto em relação a outros transtornos mentais<sup>16</sup> e à depressão unipolar.<sup>4,16,17</sup> No WMHS, queixas de dor e doenças cardiovasculares respondem pela maioria dos dias perdidos na população. Entretanto, quando analisados o efeito individual (dias que o sujeito perde no ano em função da doença) e a média de dias perdidos por cada transtorno, controlando para renda e para comorbidades, o TB aparece entre as três principais, junto com doenças neurológicas e transtorno de estresse pós-traumático.<sup>39</sup>

A incapacidade parcial foi medida no WMHS como o número de dias em que o participante teve diminuída a quantidade ou a qualidade de seu trabalho ou, ainda, em que sua realização exigiu esforço extremo.<sup>40</sup> Novamente, o TB foi uma das três principais causas (as outras foram depressão e transtorno de estresse pós-traumático), resultando em 1,7 dias adicionais de incapacidade por mês (ou 20 dias por ano). No NCS-R, ainda foi feita uma separação entre absenteísmo (dias de trabalho perdidos) e “presenteísmo” (dias de baixo desempenho profissional). Os pacientes com transtornos do humor não só perdem mais dias de trabalho como também produzem menos quando presentes; além disso, o impacto do absenteísmo foi menor que o do presenteísmo. Ainda, o TB esteve associado a mais perdas que a depressão maior individualmente, embora o prejuízo agregado tenha sido maior para esta devido à maior prevalência. Outro achado interessante desse estudo foi que o maior prejuízo associado ao TB se deve ao fato de que, nessa condição, os episódios depressivos são mais incapacitantes que no transtorno depressivo maior.<sup>4</sup>

No estudo australiano,<sup>17</sup> indivíduos com TB tipo I foram mais afetados que aqueles com tipo II ou SOE. Corroborando esse achado, no NESARC, o estado empregatício variou entre pacientes com tipo I e II. Na amostra, estar

empregado emergiu como preditor significativo de tipo II na regressão realizada, sugerindo melhor funcionamento, menor incapacidade e menos assistência governamental.<sup>32</sup>

O nível de funcionamento varia também entre os estágios do TB. Em estudo com dados do WHMS avaliando níveis de severidade do prejuízo funcional com a Sheehan Disability Scale, a proporção de respondentes com déficit grave e muito grave foi maior para depressão (74%) do que para mania (50,9%).<sup>41</sup> Durante a fase da remissão, ocorre melhora significativa da funcionalidade. Ainda assim, o nível de funcionamento de pacientes em remissão é significativamente pior que o dos controles.<sup>42</sup>

## **SUICÍDIO E COMPORTAMENTO SUICIDA**

No Global Burden of Disease Study, os transtornos mentais e por uso de substâncias foram responsáveis por dois terços dos DALYs por suicídio em 2010 e, quando considerado o déficit pelo suicídio, passaram de quinta para terceira principal causa de prejuízo por doenças.<sup>43</sup>

Muitos dos fatores de risco para suicídio no TB se sobrepõem àqueles para a população em geral. Tentativa prévia e história familiar de suicídio parecem estar entre as variáveis preditivas mais relevantes para a realização desse ato. Entre os pacientes bipolares, os homens no início do curso do transtorno do tipo I apresentam o maior risco. Não estar em tratamento e ter alta hospitalar há menos de três meses também aparecem como fatores de risco.<sup>44</sup> Pessoas com TB apresentam risco de suicídio de 20 a 30 vezes maior que a população em geral, e o suicídio está entre as três principais causas de morte nesses pacientes, junto com câncer e doenças cardiovasculares.<sup>44</sup> No inquérito australiano, pacientes com TB apresentaram maior chance de relatar ideação, plano ou tentativa de suicídio nos últimos 12 meses quando comparados ao restante da amostra. No mesmo estudo, a comparação entre os grupos com transtorno depressivo maior e com TB não mostrou diferença entre ideação suicida, mas o último apresentou maior chance de relatar plano e tentativa de suicídio.<sup>22</sup>

Na World Mental Health Survey Initiative, o comportamento suicida nos últimos 12 meses, assim como outros indicadores de gravidade, esteve mais associado ao tipo I e ao tipo II do que aos transtornos sublimiães: 25, 20 e 10%, respectivamente.<sup>9</sup> Em concordância com esses achados, em análise dos

subtipos do transtorno com dados do NESARC, história de tentativa de suicídio apareceu como preditor do tipo I, e o índice de letalidade das tentativas de suicídio nos pacientes com esse tipo do transtorno parece ser maior que o daqueles com tipo II.<sup>32</sup>

## **GASTOS E USO DE SERVIÇOS**

O uso de serviços médicos por pessoas com TB varia conforme a cultura e o grau de desenvolvimento do país. A utilização de serviços, tanto de saúde mental como de outros profissionais da saúde, é muito elevada para esses pacientes quando comparados à população em geral.<sup>17,18</sup> No NCS original, quase todos os respondentes com TB relataram tratamento em algum momento de sua vida. No WMHS, a análise de dados aponta para falta de tratamento especializado e diferença substancial de acordo com grau de desenvolvimento. Somente um quarto daqueles com TB em países de baixa renda e metade em nações ricas relataram uso de serviços de saúde mental.<sup>9</sup> Nos Estados Unidos, o uso de serviços para indivíduos bipolares foi maior que na depressão maior,<sup>4</sup> o que se repetiu no estudo australiano, com maior probabilidade de consultar psiquiatra e de receber medicação como tratamento para aqueles com TB.<sup>22</sup> No inquérito holandês,<sup>16</sup> pacientes com o tipo I da doença tiveram probabilidade maior de procurar tratamento quando comparados àqueles com outras formas; ainda, o uso de serviços de saúde mental esteve relacionado a maior grau de comorbidade e, de maneira especial, com transtornos de ansiedade. No WMHS, a proporção de tratamento especializado foi substancialmente maior para indivíduos com TB tipo I (51,6%) e tipo II (59,9%) do que para aqueles com transtornos bipolares sublimiáres (33,3%).<sup>9</sup> Dada a procura por serviços de saúde, uma questão importante é o quão adequado é o tratamento oferecido. Na Holanda, ten Have e colaboradores<sup>16</sup> estimaram que quase 75% dos pacientes não recebiam terapia apropriada. Novamente, o NCS-R é o estudo que fornece respostas mais detalhadas sobre o assunto.<sup>4</sup> Embora os pacientes com TB tipo I recebam tratamento com mais frequência que aqueles com tipo II ou formas sublimiáres, o tipo I também é o que mais frequentemente recebe manejo inadequado. A frequência de tratamento de manutenção para indivíduos sem episódios nos últimos 12 meses também foi muito baixa, sobretudo para aqueles casos sublimiáres (3,2%), em comparação a sujeitos com TB tipo I

(35,3%) ou tipo II (24,5%). Outro achado preocupante foi o baixíssimo número de casos tratados adequadamente em clínica geral (9%), que é responsável pelo tratamento da maioria dos casos; uma proporção maior foi tratada de maneira apropriada por especialistas (45%).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desde a publicação da última versão deste capítulo,<sup>8</sup> houve importante progresso na compreensão da epidemiologia do TB ao redor do mundo. Enquanto o cenário anterior era de uma variedade metodológica que impedia a comparação entre os países, a padronização de pesquisas multinacionais de hoje permite inferências mais firmes sobre a distribuição e o impacto da doença.

Embora metanálises ainda situem a prevalência do TB tipo I em torno de 1%, não permitem distinguir entre uma verdadeira variabilidade regional e uma simples diferença de métodos. Os resultados da World Mental Health Survey Initiative são mais esclarecedores nesse sentido. Com uma metodologia padronizada, a pesquisa apontou prevalência média de 0,6% do TB tipo I, de 0,4% do tipo II e de 1,4% para transtornos que não preenchem todos os critérios; esses são os melhores dados disponíveis sobre a carga associada ao transtorno. Deve-se dizer que a variação regional permanece impressionante, e a prevalência em São Paulo (2,1%) é menos que a metade da norte-americana (4,4%).

Novos estudos também confirmam o TB como uma importante fonte de incapacidade, uso de serviços, desemprego e disfunção em geral. Com uma incapacidade associada individualmente maior que a da depressão maior e uma impressionante inadequação de tratamento clínico, a epidemiologia moderna revela ser o TB um grande desafio para a psiquiatria em termos de detecção, tratamento e prevenção de incapacidade.

## REFERÊNCIAS

1. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press; 1990.
2. Regier DA, Robins LN. Introduction. In: Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study. Robins LN, Regier DA, editors. New York: Free press; 1991.
3. Anthony JC, Eaton WW, Henderson AS. Looking to the future in psychiatric epidemiology. *Epidemiol Rev.* 1995;17(1):240-2.

4. Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Annu Rev Clin Psychol.* 2007;3:137-58.
5. Lima MS, Tassi J, Novo IP, Mari JJ. Epidemiologia do transtorno bipolar. *Rev Psiquiatr Clin.* 2005;32 Suppl 1:15-20.
6. Anthony JC, Eaton WW, Henderson AS. Psychiatric epidemiology. *Epidemiol Rev.* 1995;17(1):1-8.
7. Angst J, Gamma A, Lewinsohn P. The evolving epidemiology of bipolar disorder. *World Psychiatry.* 2002;1(3):146-8.
8. Magalhães P, Pinheiro R. Epidemiologia do transtorno bipolar. In: Kapczinski F, Quevedo J, organizadores. *Transtorno bipolar: teoria e clínica.* Porto Alegre: Artmed; 2008.
9. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(3):241-51.
10. Weissman MM, Bruce ML, Leaf PJ, Florio LP, Holzer C. Affective disorders. In: *Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study.* Robins LN, Regier DA, editors. New York: Free press; 1991.
11. Ferrari AJ, Baxter AJ, Whiteford HA. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2011;134(1-3):1-13.
12. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Fermo JO, et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2015;37(2):155-161.
13. Andrade LH, Wang YP, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva C, Siu ER, et al. Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS One.* 2012;7(2):e31879.
14. Viana MC, Andrade LH. Lifetime prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(3):249-60.
15. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med.* 1997;27(5):1079-89.
16. ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord.* 2002;68(2-3):203-13.
17. Mitchell PB, Slade T, Andrews G. Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey. *Psychol Med.* 2004;34(5):777-85.
18. Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the São Paulo ECA study. *J Affect Disord.* 2005;87(2-3):231-41.
19. Schaffer A, Cairney J, Cheung A, Veldhuizen S, Levitt A. Community survey of bipolar disorder in Canada: lifetime prevalence and illness characteristics. *Can J Psychiatry.* 2006;51(1):9-16.
20. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(5):543-52.
21. Hoertel N, Le Strat Y, Angst J, Dubertret C. Subthreshold bipolar disorder in a U.S. national representative sample: prevalence, correlates and perspectives for psychiatric nosography. *J Affect Disord.* 2013;146:338-47.
22. Mitchell PB, Johnston AK, Frankland A, Slade T, Green MJ, Roberts G, et al. Bipolar disorder in a national survey using the World Mental Health Version of the Composite International Diagnostic



- Interview: the impact of differing diagnostic algorithms. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127:381-93.
23. Chou SP, Huang B, Goldstein R, Grant BF. Temporal associations between physical illnesses and mental disorders: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Compr Psychiatry*. 2013;54(6):627-38.
  24. Merikangas KR, Pato M. Recent developments in the epidemiology of bipolar disorder in adults and children: magnitude, correlates, and future directions. *Clinical Psychology*. 2009;16(2):121-33.
  25. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the WHO World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):785-95.
  26. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(9):844-50.
  27. McInnis MG, McMahon FJ, Chase GA, Simpson SG, Ross CA, DePaulo JR Jr. Anticipation in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet*. 1993;53(2):385-90.
  28. Parker G, Brotchie H, Fletcher K. An increased proportional representation of bipolar disorder in younger depressed patients: analysis of two clinical databases. *J Affect Disord*. 2006;95(1-3):141-4.
  29. Leboyer M, Henry C, Pailleremartinot ML, Bellivier F. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord*. 2005;7(2):111-8.
  30. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 4:8-13.
  31. Baldessarini RJ, Bolzani L, Cruz N, Jones PB, Lai M, Lepri B, et al. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *J Affect Disord*. 2010;121(1-2):143-6.
  32. Bega S, Schaffer A, Goldstein B, Levitt A. Differentiating between Bipolar Disorder types I and II: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J Affect Disord*. 2012;138(1-2):46-53.
  33. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382(9904):1575-86.
  34. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21:655-79.
  35. Salomon JA, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2129-43.
  36. Burnett-Zeigler I, Bohnert KM, Ilge MA. Ethnic identity, acculturation and the prevalence of lifetime psychiatric disorders among Black, Hispanic, and Asian adults in the U.S. *J Psychiatr Res*. 2013;47(1):56-63.
  37. Carlborg A, Ferntoft L, Thuresson M, Bodegard J. Population study of disease burden, management, and treatment of bipolar disorder in Sweden: a retrospective observational registry study. *Bipolar Disord*. 2015;17(1):76-85.
  38. Kawakami N, Abdulghani EA, Alonso J, Bromet EJ, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, et al. Early-life mental disorders and adult household income in the World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry*. 2012;72(3):228-37.
  39. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Ustun TB, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry*. 2011;16(12):1234-46.
  40. Bruffaerts R, Vilagut G, Demyttenaere K, Alonso J, Alhamzawi A, Andrade LH, et al. Role of common mental and physical disorders in partial disability around the world. *Br J Psychiatry*. 2012;200(6):454-61.

41. Merikangas KR, Lamers F. The 'true' prevalence of bipolar II disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(1):19-23.
42. Ferrari AJ, Saha S, McGrath JJ, Norman R, Baxter AJ, Vos T, et al. Health states for schizophrenia and bipolar disorder within the Global Burden of Disease 2010 Study. *Popul Health Metr*. 2012;10(1):16.
43. Ferrari AJ, Norman RE, Freedman G, Baxter AJ, Pirkis JE, Harris MG, et al. The burden attributable to mental and substance use disorders as risk factors for suicide: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Plos One*. 2014;9(4):e91936.
44. Pompili M, Gonda X, Serafinia G, Innamorata M, Sher L, Amore M, et al. Epidemiology of suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disorders*. 2013;15:457-90.



**2**



# Fisiopatologia do transtorno bipolar: novas tendências

**Gabriel Rodrigo Fries**

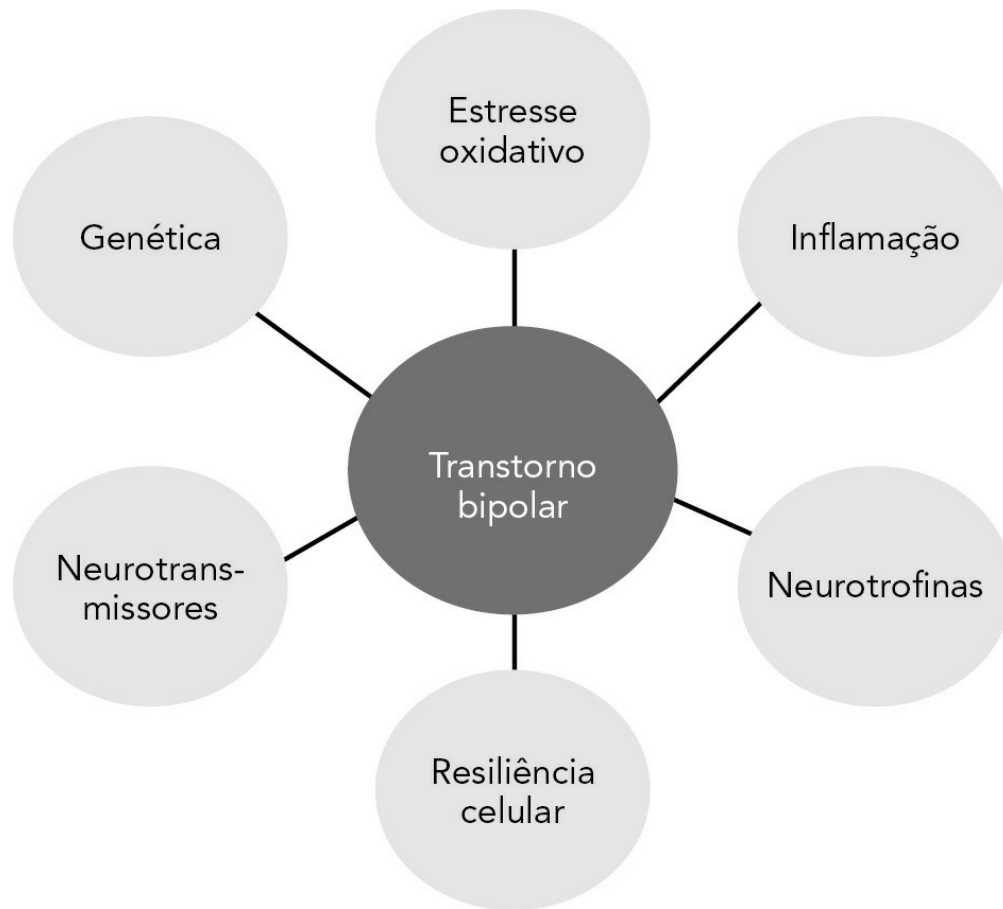
**Bianca Pfaffenseller**

**Flávio Kapczinski**

## **INTRODUÇÃO**

As bases biológicas do transtorno bipolar (TB) são, via de regra, complexas e multifatoriais. Diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de identificar genes, proteínas, modificações pós-traducionais, metabólitos e endofenótipos capazes de diferenciar pacientes e indivíduos saudáveis (também chamados de “controles”). Conforme esperado, muitas alterações já foram identificadas em pacientes, a maioria das quais ainda tem sido explorada em estudos clínicos e pré-clínicos buscando desenvolver tratamentos mais eficazes e inovadores. No entanto, a grande quantidade de dados produzida nos últimos anos ainda não foi suficiente para, de fato, identificar as causas específicas do transtorno, muito menos os mecanismos pontuais associados à resposta ao tratamento ou à melhora dos sintomas. Como consequência, ainda não há um prognóstico de sucesso para o TB, e, para muitos pacientes, é usada a abordagem “tentativa e erro” até que se encontre a medicação ideal para seu tratamento. Limitações à parte, não há dúvidas de que um entendimento detalhado das bases biológicas do transtorno é o principal requisito para seu tratamento e manejo adequados.

Neste capítulo, discutiremos brevemente alguns dos principais mecanismos biológicos descritos para o TB (Fig. 2.1). Em muitos casos, ainda se desconhece se as alterações são associadas à causa do transtorno ou às suas consequências. Além disso, a maior parte dos achados refere-se a alterações identificadas na periferia (p. ex., em células do sangue), o que se justifica pelo fato de uma coleta de sangue ser muito menos invasiva do que a de tecido cerebral. Nesse contexto, estudos *post mortem* ou de neuroimagem tornaram-se os grandes responsáveis pelos achados no que tange ao sistema nervoso, muitos dos quais, inclusive, se correlacionam com os achados periféricos. Assim, de início, discutiremos as bases biológicas do TB, analisando achados neuroquímicos em diferentes neurotransmissores, achados relacionados à resiliência celular e, por fim, alterações sistêmicas. Em seguida, abordaremos a perspectiva da identificação e o uso de possíveis “biomarcadores” da doença, além de como o entendimento das bases biológicas do transtorno pode melhorar seu tratamento e, como consequência, a qualidade de vida dos pacientes. A herdabilidade e o caráter genético do transtorno, que também desempenham papel fundamental em sua fisiopatologia, serão discutidos no Capítulo 4 deste livro.



**Figura 2.1**

Fisiopatologia do transtorno bipolar. O transtorno envolve, além de uma série de alterações associadas à resiliência celular e aspectos genéticos, mecanismos associados a neurotransmissores, neurotrofinas, estresse oxidativo e inflamação.

## **ALTERAÇÕES NEUROQUÍMICAS NO TRANSTORNO BIPOLAR**

Vamos iniciar nossa discussão acerca da fisiopatologia do TB explorando algumas alterações relatadas nos sistemas de neurotransmissores, com foco nos sistemas dopaminérgico e glutamatérgico.

Muitos estudos sugerem que a dopamina tem papel fundamental no TB, pois foi observado seu aumento em pacientes durante episódios de mania. A administração de d-anfetamina, por exemplo, uma droga estimulante que induz aumento dos níveis de dopamina na fenda sináptica, pode induzir sintomas semelhantes à mania em indivíduos saudáveis, assim como induzir episódios maníacos em pacientes bipolares. De fato, muitos modelos animais de mania empregados no estudo pré-clínico do TB consistem na

administração de fármacos que aumentam a neurotransmissão dopaminérgica nos animais. Nesse contexto, a resolução dos sintomas já foi também associada a diminuição na neurotransmissão dopaminérgica, corroborando achados anteriores que sugerem estado hiperdopaminérgico nos episódios agudos de humor e a necessidade de revertê-lo com tratamento.

Além da dopamina, níveis aumentados de glutamato + glutamina foram descritos em regiões do córtex pré-frontal de pacientes bipolares *in vivo*, sugerindo aumento da neurotransmissão glutamatérgica no transtorno. Esse aumento pode estar associado à disfunção mitocondrial no TB, como discutido nas próximas seções deste capítulo. Além disso, marcadores de excitotoxicidade já foram descritos em regiões cerebrais de pacientes, e o lítio parece ser capaz de proteger células da excitotoxicidade glutamatérgica *in vitro*. De fato, medicamentos de ação antiglutamatérgica, como a lamotrigina, podem ser eficazes no tratamento do transtorno. De forma conjunta, os sistemas glutamatérgico e dopaminérgico podem, ainda, interagir em vários níveis, regulando aspectos-chave da neurotransmissão e da neuroplasticidade.<sup>1</sup>

Além disso, estudos *post mortem* também sugerem aumento do *turnover* de noradrenalina em áreas corticais e talâmicas de pacientes bipolares, enquanto estudos *in vivo* relatam níveis aumentados de noradrenalina e de seu principal metabólito, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, comparando pacientes maníacos àqueles em depressão. Ainda, níveis reduzidos do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), principal metabólito da serotonina, foram descritos em um subgrupo de pacientes, especialmente naqueles apresentando impulsividade, agressão e tentativas de suicídio. Um estudo também já mostrou redução na ligação de radioisótopos ao transportador de serotonina (o qual capta serotonina da fenda sináptica) em plaquetas e no mesencéfalo de pacientes deprimidos. Em conjunto, esses achados sugerem envolvimento da neurotransmissão dopaminérgica, glutamatérgica, noradrenérgica e serotoninérgica no TB.

Vale ressaltar que tais achados não excluem a possibilidade de outros neurotransmissores também estarem envolvidos na fisiopatologia do transtorno. De fato, uma hipótese recente sugere que a depressão bipolar esteja associada a aumento da função colinérgica, e a mania, a aumento da função das catecolaminas (dopamina e noradrenalina). Nesse sentido, o

aumento de acetilcolina na depressão poderia afetar receptores de acetilcolina muscarínicos e nicotínicos de forma compensatória.<sup>2</sup>

## **RESILIÊNCIA CELULAR E PLASTICIDADE**

### **Resiliência e morte celular**

Várias evidências têm demonstrado a presença de alterações neuroanatômicas em pacientes com TB, como a redução da massa cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral e o alargamento dos ventrículos laterais, bem como uma possível relação dessas alterações com prejuízos cognitivos e funcionais. Particularmente, tais alterações parecem ser amplificadas com a progressão do transtorno, e ainda não está claro se estão mais relacionadas com a perda de neurônios em si (o que caracterizaria uma *neurodegeneração*) ou se refletem diminuição na conectividade entre essas células (prejuízos na *neuroplasticidade*), sendo esta última possibilidade a mais provável.

Na tentativa de explicar algumas dessas alterações estruturais, estudos recentes têm sugerido que a fisiopatologia do TB envolve prejuízos na resiliência celular, a qual pode ser definida como a habilidade das células de se adaptar e sobreviver ante diferentes estímulos de dano. Alguns tipos celulares, por exemplo, podem modular a comunicação com outras células de acordo com esses estímulos, o que chamamos de plasticidade celular, ou neuroplasticidade, quando se refere aos neurônios. É por meio desse processo que os neurônios restabelecem ou formam conexões sinápticas diante de condições específicas, permitindo ao sistema nervoso central mudar e adaptar-se tanto durante o desenvolvimento neural quanto em situações novas ao longo da vida adulta (como na adaptação a lesões e eventos estressores). Evidências têm indicado que alterações em diversas vias de sinalização intracelular podem afetar a resiliência celular e a neuroplasticidade no TB por meio de mecanismos envolvendo neurotransmissores, glicocorticoides, fatores neurotróficos e sinalização pelo cálcio.

Entre esses achados, já se demonstrou que pacientes com TB apresentam níveis diminuídos de N-acetil-aspartato no córtex pré-frontal e no hipocampo.<sup>3</sup> Isso pode indicar prejuízo na arborização dendrítica e nas sinapses de pacientes, já que essa molécula é abundante em neurônios maduros e representa integridade neuronal, reflexo da viabilidade e funcionamento

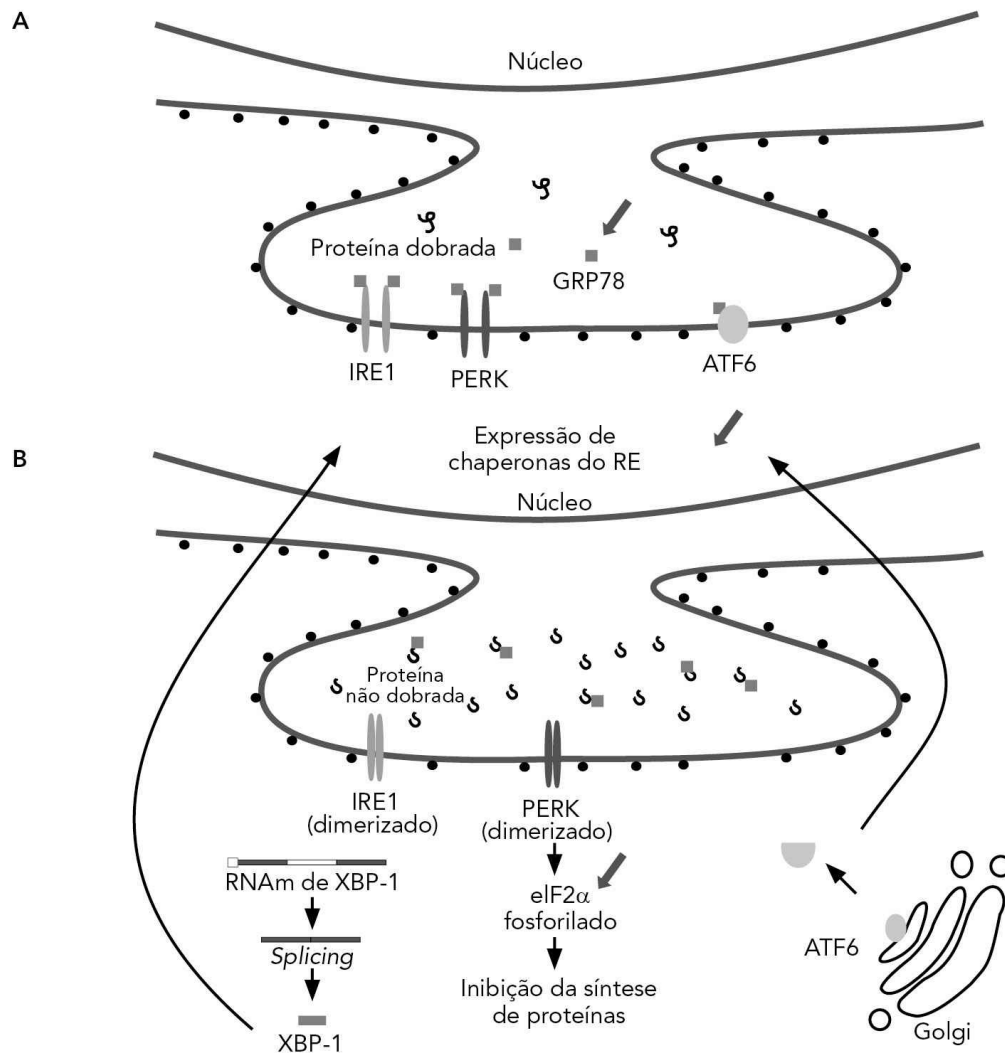
adequado das células neurais. Nesse contexto de integridade celular, níveis aumentados de fatores apoptóticos em tecidos periféricos e centrais no TB também têm sido relatados, assim como diminuição de fatores antiapoptóticos, como a Bcl-2 e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*). Além disso, um estudo recente reportou aumento de apoptose em células periféricas de pacientes bipolares.<sup>4</sup> Em conjunto, esses trabalhos têm mostrado que as células de pacientes com TB apresentam menor resiliência, possivelmente ativando vias de morte celular. De fato, um estudo mostrou que células do neuroepitélio olfatório de pacientes apresentam aumento da vulnerabilidade à morte celular em comparação às de controles saudáveis.<sup>5</sup>

Assim, sugere-se que prejuízos em neuroplasticidade podem levar ao encolhimento de estruturas do cérebro de pacientes devido a redução no número ou na complexidade das conexões neurais. Além disso, o prejuízo em vias de sinalização associadas com a sobrevivência de diferentes tipos celulares pode ser um dos fatores responsáveis pelo déficit clinicamente observado na resiliência de pacientes e na maior vulnerabilidade desses indivíduos a condições ambientais estressoras. Os mecanismos responsáveis por essa resiliência celular diminuída no TB ainda são desconhecidos, mas possivelmente envolvem vias de sinalização e organelas com papel importante na homeostase celular, como a mitocôndria e o retículo endoplasmático (RE). Nesse sentido, estímulos em decorrência de uma disfunção mitocondrial ou do RE costumam ativar mecanismos de resiliência na tentativa de restabelecer o equilíbrio na célula.

Alterações em algumas dessas vias têm sido descritas no TB, e há indícios de que tenham uma função importante na modulação da sobrevivência e morte de células de pacientes. Uma delas é a sinalização pelo cálcio, que tem uma regulação fina para prevenir o aumento de cálcio citosólico e, conseqüentemente, perturbações nas mais variadas enzimas dependentes de cálcio e morte celular. Alterações nos níveis intracelulares de cálcio frequentemente são encontradas no TB, incluindo níveis elevados de cálcio em células sanguíneas de pacientes e distúrbios em sua homeostase.<sup>6</sup> Tal elevação pode ser causada por disfunções em organelas que normalmente desempenham papéis centrais no sequestro, no tamponamento e no armazenamento do cálcio intracelular, como o RE e as mitocôndrias.

## Estresse do retículo endoplasmático

Estudos têm sugerido o envolvimento de disfunções no RE na fisiopatologia do TB com base em achados que mostram que os pacientes apresentam alterações na chamada “resposta a proteínas mal enoveladas” (UPR, do inglês *unfolded protein response*), na qual as células ativam mecanismos de proteção para restaurar a homeostase após o acúmulo de proteínas no lúmen do RE. Esse processo é fisiologicamente ativado pelas células em resposta ao estresse do RE por meio da indução da expressão de chaperonas, que atuam para controlar o aumento das proteínas mal enoveladas, e de uma diminuição temporária da síntese global de proteínas até o equilíbrio ser restabelecido (Fig. 2.2). Entretanto, se a UPR não for suficiente para restaurar a homeostase, o estresse prolongado do RE pode levar à morte celular.





## Figura 2.2

Vias de sinalização celular ativadas pelo estresse do retículo endoplasmático (RE). (A) Em condições de equilíbrio no lúmen do RE, quando a capacidade de enovelamento e processamento proteico se mantém de acordo com a síntese de polipeptídeos, a chaperona GRP78 está associada com as proteínas transmembranas do RE (ATF6, PERK e IRE1), resultando na supressão da atividade enzimática dessas proteínas. (B) Nas situações em que ocorrem perturbações no lúmen do RE, como alterações no estado redox, na homeostase do cálcio ou defeitos nas modificações pós-traducionais, a função dessa organela é comprometida, e ocorre o acúmulo de proteínas mal enoveladas, excedendo os níveis de GRP78 livre no lúmen do RE. Assim, essa chaperona se dissocia de ATF6, PERK e IRE1 para aumentar a capacidade de enovelamento. A dissociação de GRP78 de PERK e IRE1 leva à ativação dessas proteínas. Quando ativada, a PERK fosforila a subunidade de eIF2 $\alpha$ , resultando na inibição global da síntese proteica, enquanto a IRE1 ativada cliva um RNAm que codifica um fator de transcrição específico da Unfolded Protein Response (UPR), XBP-1, aumentando a atividade transcricional de genes-alvo da UPR. Já a ATF6, depois da dissociação de GRP78, se transloca para o complexo de Golgi, onde é clivada por proteases para formar o fator de transcrição ativo que induz a expressão de genes relacionados à resposta ao estresse do RE, incluindo GRP78. As setas indicam alguns parâmetros que foram avaliados em pacientes com TB em um estudo recente,<sup>7</sup> no qual se observou um prejuízo na resposta ao estresse do RE. Especificamente, as células dos pacientes não modularam os níveis de GRP78 ante o estresse do RE induzido *in vitro*, como ocorreu com os indivíduos saudáveis. Possivelmente, essa disfunção no RE esteja relacionada com a maior suscetibilidade à morte celular também observada nesses pacientes.

Nesse contexto, tem sido demonstrado que células de pacientes com TB apresentam prejuízos na indução da UPR em decorrência do estresse do RE, o que poderia culminar com a ativação de vias apoptóticas. Em estudo recente, por exemplo, linfócitos de pacientes com TB, em contraste com células de indivíduos saudáveis, falharam na indução de proteínas da via de sinalização da UPR e apresentaram também níveis aumentados de morte celular em resposta ao estresse do RE induzido *in vitro*.<sup>7</sup>

Tal prejuízo foi ainda mais pronunciado em pacientes em estágio tardio de progressão da doença (com maior tempo de doença e maior número de episódios de humor).

Em conjunto, esses dados sugerem o estresse do RE como um dos mecanismos responsáveis pela menor resiliência celular de pacientes com TB. É interessante observar que essa resposta debilitada ao estresse do RE pode estar relacionada a várias disfunções neuronais relatadas nessa população, considerando que componentes da UPR também estão envolvidos no desenvolvimento e na plasticidade neural, na maturação e no transporte de vários receptores, bem como na sinalização por cálcio.<sup>8-10</sup> Além disso, os mecanismos de ação de estabilizadores do humor parecem envolver essa via

celular, uma vez que o tratamento crônico com lítio e valproato pode aumentar a expressão de chaperonas do RE em estudos pré-clínicos.<sup>11,12</sup>

O RE está proximamente associado com as mitocôndrias em aspectos morfológicos e funcionais, sobretudo por meio da comunicação pelo cálcio.<sup>13</sup> Assim, alterações nas interações remitocôndrias, culminando com as alterações nos níveis intracelulares de cálcio descritas no TB, podem influenciar na regulação do metabolismo celular e levar à disfunção mitocondrial e, em alguns casos, à morte celular.<sup>14</sup>

## **Disfunção mitocondrial e estresse crônico**

Um conjunto abrangente de evidências, que compreendem estudos genéticos, de imagem e *post mortem*, tem sugerido um papel fundamental da disfunção mitocondrial no TB.<sup>15,16</sup> Entre as alterações mitocondriais encontradas em pacientes destacam-se o metabolismo energético debilitado, níveis alterados de cálcio intracelular, alterações nos complexos da cadeia respiratória e regulação diferencial de genes associados com a mitocôndria, assim como alterações no formato e na distribuição dessas organelas. O papel da disfunção mitocondrial no TB é, ainda, reforçado por trabalhos que relatam melhora na função mitocondrial com o uso de estabilizadores do humor e antidepressivos.<sup>17,18</sup>

Essas alterações podem estar relacionadas aos efeitos da exposição crônica ao estresse, o qual é, com frequência, associado com a fisiopatologia do TB. O eixo do estresse, comumente conhecido como eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHA), está comprometido em pacientes com transtornos do humor, os quais suprimem de forma ineficiente a liberação de cortisol em resposta ao teste de supressão com dexametasona<sup>19</sup> e apresentam níveis séricos de cortisol aumentados, independentemente da fase da doença.<sup>20</sup> Tal deficiência no eixo HHA em regular os níveis de cortisol circulantes, levando a seu aumento exagerado durante o estresse, pode ter importantes consequências a longo prazo aos pacientes, uma vez que os glicocorticoides têm papéis fundamentais na interação entre mediadores alostáticos e sistemas de neurotransmissores/peptídeos cerebrais.

Nessa linha, estudos *in vitro* e com modelos animais têm demonstrado que o estresse crônico e a exposição crônica aos glicocorticoides podem causar disfunção mitocondrial, levando à redução no consumo de oxigênio, no

potencial de membrana mitocondrial e na capacidade de armazenamento de cálcio com consequente ativação de apoptose.<sup>21,22</sup> Ademais, glicocorticoides podem agravar a inflamação,<sup>23</sup> contribuir com mecanismos de excitotoxicidade no sistema nervoso central e ainda induzir diminuição de dendritos por inibir a neurogênese.<sup>24</sup> Dessa forma, sugere-se que a disfunção mitocondrial e o estresse crônico podem prejudicar a resiliência celular.

## **ALTERAÇÕES SISTÊMICAS**

Conforme mencionado, a maioria das informações disponíveis acerca da biologia do TB foi inicialmente descrita no sangue e em suas células. Nesse sentido, as alterações sistêmicas encontradas têm possibilitado a descoberta de vários mecanismos associados ao transtorno, embora não reflitam, necessariamente, alterações no sistema nervoso central. De forma geral, grande parte dos achados se concentra em alterações em fatores neurotróficos, em marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo. Vamos discuti-los brevemente nas próximas seções.

### **Neurotrofinas**

As neurotrofinas compreendem uma classe de proteínas altamente abundantes no sistema nervoso, com funções fundamentais na sobrevivência, no crescimento e na plasticidade das células neuronais. O BDNF é a neurotrofina em maior quantidade no cérebro de mamíferos adultos e é fundamental para a neuroplasticidade e para os mecanismos de ação dos medicamentos utilizados no tratamento do TB.<sup>25</sup>

Níveis séricos de BDNF foram inicialmente descritos como reduzidos em pacientes em episódios agudos de mania e depressão, não havendo diferenças entre controles e pacientes em eutimia. Esses resultados foram posteriormente confirmados por estudos de metanálise.<sup>26,27</sup> Ainda, os níveis de BDNF sérico já foram associados a prejuízos cognitivos e também à progressão do transtorno. Especificamente, pacientes em estágios tardios da doença apresentaram menores níveis séricos de BDNF quando comparados àqueles no início da patologia.<sup>28</sup>

Assim, sugere-se que a progressão do TB esteja associada a um déficit em mecanismos de neuroplasticidade, o que pode, pelo menos em parte, explicar

a redução na resposta ao tratamento e o maior prejuízo cognitivo observado em pacientes com maior número de episódios.<sup>29</sup>

Além do BDNF, diversos estudos também sugerem alterações significativas nos níveis de outras neurotrofinas em pacientes, incluindo a neurotrofina-4/5, a neurotrofina-3, o fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) e o fator neurotrófico derivado do nervo (NGF). De forma conjunta, esses achados dão suporte à hipótese de que um prejuízo significativo em mecanismos de neuroplasticidade esteja envolvido na fisiopatologia do TB.

## **Estresse oxidativo**

O termo *estresse oxidativo* se refere a um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas e as defesas antioxidantes<sup>30</sup> ou, ainda, a um distúrbio no equilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes na direção dos primeiros, levando a dano oxidativo. O dano oxidativo a biomoléculas, como lipídeos, proteínas e DNA (ácido desoxirribonucleico, do inglês *deoxyribonucleic acid*), pode comprometer a função celular de diferentes maneiras, o que justifica a relevância de tais mecanismos em diversas patologias.

No caso do TB, uma série de evidências sugere importante papel do estresse oxidativo em sua fisiopatologia.<sup>31</sup> Uma metanálise recente mostrou que um marcador de peroxidação lipídica e o dano ao DNA/RNA (ácido ribonucleico, do inglês *ribonucleic acid*) estão significativamente elevados em pacientes quando comparados a controles.<sup>32</sup> A atividade de uma das principais enzimas antioxidantes, a superóxido dismutase, também já foi descrita como aumentada em pacientes, mais especificamente naqueles em episódio agudo de mania ou depressão. A atividade de outra enzima, a catalase, mostrou-se diminuída em pacientes eutímicos medicados e aumentada em pacientes maníacos não medicados.

Mais do que refletir a atividade da doença, as alterações sistêmicas relacionadas ao estresse oxidativo também já foram sugeridas como fundamentais na progressão do TB.<sup>33</sup> As atividades das enzimas glutathione redutase e glutathione S-transferase, por exemplo, foram descritas como estando aumentadas em pacientes em estágio tardio do transtorno, em comparação àqueles em estágio precoce e a controles. Por sua vez, outras alterações já estão presentes desde o início do transtorno, como o aumento

dos níveis de 3-nitrotirosina e de carbonil, ambos marcadores de dano oxidativo a proteínas.

Marcadores de estresse oxidativo também já foram encontrados em estudos *post mortem* em pacientes com TB, como o aumento na oxidação proteica e a diminuição nos níveis de glutathiona no córtex pré-frontal. Os mecanismos responsáveis por essas diversas alterações em pacientes com TB ainda não são conhecidos, porém os estudos existentes sugerem a disfunção mitocondrial como um dos principais responsáveis pelo aumento das espécies reativas e, portanto, do estresse oxidativo.<sup>34,35</sup>

## **Inflamação**

O número de estudos envolvendo o papel da inflamação no TB tem aumentado substancialmente nos últimos anos. Entre os marcadores inflamatórios avaliados, destacam-se as citocinas (proteínas responsáveis pela comunicação intercelular no sistema imune). Essas moléculas podem atuar em processos neurais, como plasticidade sináptica, e, muitas vezes, também causar toxicidade e apoptose em neurônios e células da glia.<sup>36</sup>

Episódios de humor têm sido caracterizados como estados pró-inflamatórios, baseando-se em achados que mostram aumento nos níveis periféricos de citocinas pró-inflamatórias no TB. Dados mais consistentes sugerem aumento nos níveis de interleucina (IL)-6 e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) durante a mania e a depressão.<sup>37-39</sup> Entre pacientes eutímicos, já se verificou que o TNF- $\alpha$  e a IL-6 encontravam-se elevados independentemente do estágio da doença, mas de forma mais expressiva em pacientes em estágios mais tardios de progressão.<sup>28</sup> Já o aumento da IL-10, uma citocina anti-inflamatória, foi encontrado apenas no estágio precoce. Recentemente, foram observadas, em pacientes bipolares crônicos comparados a indivíduos saudáveis, alterações nos níveis plasmáticos de algumas quimiocinas, um pequeno grupo de citocinas com poder de quimioatração e papel de ativar e atrair células do sistema imune.<sup>40</sup>

Outro estudo observou um perfil de expressão gênica inflamatória com características aberrantes em monócitos de pacientes com TB, sendo algumas delas relacionadas às citocinas comumente correlacionadas com o transtorno, sobretudo TNF- $\alpha$  e IL-6.<sup>41</sup> Nesse contexto, o TNF- $\alpha$  se tornou um dos alvos centrais na pesquisa do TB, por ser um dos principais mediadores pró-

inflamatórios. Seus efeitos podem ser influenciados por outras citocinas (pró e anti-inflamatórias), agindo em vias de neuroplasticidade, resiliência e sobrevivência celular.<sup>42</sup>

De fato, o tratamento de células periféricas sanguíneas de indivíduos saudáveis com o soro de pacientes em eutimia (cuja expressão sérica apresentava alterações na expressão de proteínas pró/anti-inflamatórias) levou à diminuição em sua viabilidade celular,<sup>43</sup> indicando aumento na resposta inflamatória e, provavelmente, morte de células do sistema imune de pacientes com o transtorno.

A origem do desequilíbrio imunológico observado no TB é ainda desconhecida. Estudos futuros, com enfoque na influência de fatores ambientais, como estresse, sono, alterações no ritmo circadiano, má qualidade de vida e longos períodos de exposição a drogas, no perfil inflamatório de pacientes, são necessários. Os pacientes apresentam alto risco para desenvolver comorbidades clínicas, como doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e diabetes,<sup>44,45</sup> sendo que a principal relação entre elas e o TB parece ser a presença de inflamação sistêmica crônica. Justamente devido ao crescente conjunto de evidências que demonstram altos níveis de marcadores inflamatórios na periferia e no cérebro de pacientes,<sup>46</sup> alguns autores têm-se referido ao TB como uma doença inflamatória multissistêmica.<sup>47,48</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme discutimos ao longo das seções anteriores, a fisiopatologia do TB é complexa, multifatorial e envolve a participação de alterações centrais e periféricas (Fig. 2.3), incluindo mecanismos de resiliência celular. Além disso, achados sugerem a existência de alterações específicas durante episódios agudos de humor (conhecidos, portanto, como marcadores de atividade da doença) e, outras, em função da progressão do transtorno. Vale ressaltar, ainda, que, além dos mecanismos discutidos neste capítulo, as bases biológicas do transtorno envolvem também uma série de alterações em vias de sinalização celular (como aquelas associadas à ativação da proteína G, monofosfato cíclico de adenosina, fosfatidilinositol e Wnt), neuroinflamação, disfunção glial, entre outros.

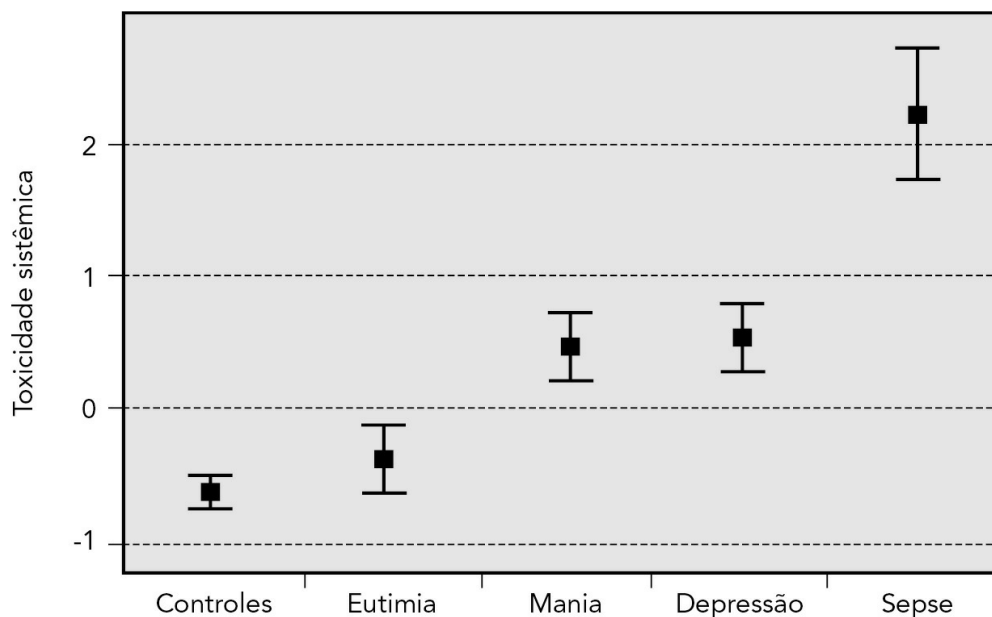
Neurotransmissão	Neurotrofinas	Estresse oxidativo	Inflamação	Resiliência celular
↑ Dopamina ↑ Glutamato ↑ Noradrenalina ↓ 5-HIAA	↓ BDNF ↑ NT-3 ↑ NT-4/5 ↑ GDNF ↓ NGF	↑ NO ↑ Dano ao DNA/RNA ↑ Atividade da SOD ↓ Atividade da CAT ↑ 3-NT ↑ PCC ↓ GSH	↑ TNF- $\alpha$ ↑ IL-6 ↑ IL-10	↑ Disfunção mitocondrial ↓ Resposta ao estresse do RE ↑ Apoptose ↑ Cálcio

**Figura 2.3**

Alterações centrais e periféricas descritas no transtorno bipolar. O esquema resume alguns achados descritos em pacientes, com destaque para alterações em neurotransmissores, neurotrofinas, estresse oxidativo, marcadores inflamatórios e resiliência celular. 3-NT = 3-nitrotirosina; 5-HIAA = ácido 5-hidroxi-indolacético; BDNF = fator neurotrófico derivado do cérebro; CAT = catalase; GDNF = fator neurotrófico derivado da glia; GSH = glutathiona; IL-6 = interleucina-6; IL-10 = interleucina-10; NGF = fator de crescimento neural; NO = óxido nítrico; NT-3 = neurotrofina-3; NT-4/5 = neurotrofina-4/5; PCC = conteúdo de carbonil proteico; RE = retículo endoplasmático; TNF- $\alpha$  = fator de necrose tumoral alfa.

Muitas das alterações relatadas, principalmente achados de estresse oxidativo e inflamação sistêmica, podem, em parte, colaborar para a maior incidência de comorbidades clínicas em pacientes (p. ex., obesidade, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares).<sup>49</sup> De fato, o conjunto de alterações periféricas constitui um quadro de “toxicidade sistêmica”, o qual se encontra elevado durante os episódios agudos, mas se estabiliza durante a eutímia<sup>50</sup> (Fig. 2.4). Nesse contexto, tais achados periféricos poderão representar uma importante ferramenta diagnóstica a partir do momento em que forem, de fato, validados como biomarcadores. Especificamente, muitos deles poderão auxiliar no manejo de sintomas, na predição de resposta a medicamentos e na identificação de estágios específicos do transtorno. Em última instância, poderão identificar populações mais homogêneas de pacientes com TB e, assim, contribuir para um tratamento mais adequado.





**Figura 2.4**

Toxicidade sistêmica no transtorno bipolar. Pacientes bipolares em episódio agudo de mania e depressão apresentam toxicidade sistêmica elevada em comparação a pacientes em remissão de sintomas (eutímia) e indivíduos saudáveis, porém diminuída em comparação a pacientes com sepse (controle “positivo” para toxicidade sistêmica).<sup>50</sup>

## REFERÊNCIAS

1. de Bartolomeis A, Buonaguro EF, Iasevoli F, Tomasetti C. The emerging role of dopamine-glutamate interaction and of the postsynaptic density in bipolar disorder pathophysiology: implications for treatment. *J Psychopharmacol.* 2014;28(6):505-26.
2. van Enkhuizen J, Janowsky DS, Olivier B, Minassian A, Perry W, Young JW, et al. The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *Eur J Pharmacol.* 2015;753:114-26.
3. Sassi RB, Stanley JA, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, Keshavan MS, et al. Reduced NAA levels in the dorsolateral prefrontal cortex of young bipolar patients. *Am J Psychiatry.* 2005;162(11):2109-15.
4. Fries GR, Vasconcelos-Moreno MP, Gubert C, Santos BT, da Rosa AL, Eisele B, et al. Early apoptosis in peripheral blood mononuclear cells from patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014;152-154:474-7.
5. McCurdy RD, Féron F, Perry C, Chant DC, McLean D, Matigian N, et al. Cell cycle alterations in biopsied olfactory neuroepithelium in schizophrenia and bipolar I disorder using cell culture and gene expression analyses. *Schizophr Res.* 2006;82(2-3):163-73.
6. Perova T, Wasserman MJ, Li PP, Warsh JJ. Hyperactive intracellular calcium dynamics in B lymphoblasts from patients with bipolar I disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(2):185-96.
7. Pfaffenseller B, Wollenhaupt-Aguiar B, Fries GR, Colpo GD, Burque RK, Bristot G, et al. Impaired endoplasmic reticulum stress response in bipolar disorder: cellular evidence of illness progression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(9): 1453-63.



8. Vandenberghe W, Nicoll RA, Brecht DS. Interaction with the unfolded protein response reveals a role for stargazin in biosynthetic AMPA receptor transport. *J Neurosci*. 2005;25(5):1095-102.
9. Verkhratsky A. The endoplasmic reticulum and neuronal calcium signalling. *Cell Calcium*. 2002;32(5-6):393-404.
10. Weng WC, Lee WT, Hsu WM, Chang BE, Lee H. Role of glucose-regulated Protein 78 in embryonic development and neurological disorders. *J Formos Med Assoc*. 2011;110(7):428-37.
11. Chen B, Wang JF, Young LT. Chronic valproate treatment increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in the rat cerebral cortex and hippocampus. *Biol Psychiatry*. 2000;48(7):658-64.
12. Shao L, Sun X, Xu L, Young LT, Wang JF. Mood stabilizing drug lithium increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in primary cultured rat cerebral cortical cells. *Life Sci*. 2006;78(12):1317-23.
13. Giorgi C, De Stefani D, Bononi A, Rizzuto R, Pinton P. Structural and functional link between the mitochondrial network and the endoplasmic reticulum. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(10):1817-27.
14. Wang X, Eno CO, Altman BJ, Zhu Y, Zhao G, Olberding KE, et al. ER stress modulates cellular metabolism. *Biochem J*. 2011;435(1):285-96.
15. Manji H, Kato T, Di Prospero NA, Ness S, Beal MF, Krams M, et al. Impaired mitochondrial function in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(5):293-307.
16. Cataldo AM, McPhie DL, Lange NT, Punzell S, Elmiligy S, Ye NZ, et al. Abnormalities in mitochondrial structure in cells from patients with bipolar disorder. *Am J Pathol*. 2010;177(2):575-85.
17. Valvassori SS, Rezin GT, Ferreira CL, Moretti M, Gonçalves CL, Cardoso MR, et al. Effects of mood stabilizers on mitochondrial respiratory chain activity in brain of rats treated with d-amphetamine. *J Psychiatr Res*. 2010;44(14):903-9.
18. Bachmann RF, Wang Y, Yuan P, Zhou R, Li X, Alesci S, et al. Common effects of lithium and valproate on mitochondrial functions: protection against methamphetamine-induced mitochondrial damage. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(6):805-22.
19. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-suprarrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2005;28(2):469-80.
20. Cervantes P, Gelber S, Kin FN, Nair VN, Schwartz G. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26(5):411-6.
21. Du J, Wang Y, Hunter R, Wei Y, Blumenthal R, Falke C, et al. Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(9):3543-8.
22. Gong Y, Chai Y, Ding JH, Sun XL, Hu G. Chronic mild stress damages mitochondrial ultrastructure and function in mouse brain. *Neurosci Lett*. 2011;488(1):76-80.
23. Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, Sapolsky RM. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *Neuron*. 2009;64(1):33-9.
24. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(10):925-35.
25. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig*. 2010;7(4):243-50.
26. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res*. 2011;45(8):995-1004.
27. Fernandes BS, Berk M, Turck CW, Steiner J, Gonçalves CA. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2014;19(7):750-1.

28. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(4):447-58.
29. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargél AA, Kunz M, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(6):667-75.
30. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt 5):1147-50.
31. Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochem Res*. 2010;35(9):1295-301.
32. Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2014;218(1-2):61-8.
33. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):804-17.
34. Andreazza AC, Shao L, Wang JF, Young LT. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(4):360-8.
35. Clay HB, Sullivan S, Konradi C. Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. 2011;29(3):311-24.
36. Kraft AD, McPherson CA, Harry GJ. Heterogeneity of microglia and TNF signaling as determinants for neuronal death or survival. *Neurotoxicology*. 2009;30(5):785-93.
37. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009;116(3):214-7.
38. Munkholm K, Vinberg M, Berk M, Kessing LV. State-related alterations of gene expression in bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2012;14(7):684-96.
39. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013;74(1):15-25.
40. Barbosa IG, Rocha NP, Bauer ME, de Miranda AS, Huguet RB, Reis HJ, et al. Chemokines in bipolar disorder: Trait or state? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;263(2):159-65.
41. Padmos RC, Hillegers MH, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJ, et al. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(4):395-407.
42. Brietzke E, Kapczinski F. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(6):1355-61.
43. Herberth M, Koethe D, Levin Y, Schwarz E, Krzysztan ND, Schoeffmann S, et al. Peripheral profiling analysis for bipolar disorder reveals markers associated with reduced cell survival. *Proteomics*. 2011;11(1):94-105.
44. McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, Kemp DE, Nguyen HT, Kahn LS, et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord*. 2010;126(3):366-87.
45. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23(1):40-7.
46. Hamdani N, Tamouza R, Leboyer M. Immuno-inflammatory markers of bipolar disorder: a review of evidence. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:2170-82.
47. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord*. 2012;141(1):1-10.
48. Stertz L, Magalhães PV, Kapczinski F. Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(1):19-26.
49. Sylvia LG, Shelton RC, Kemp DE, Bernstein EE, Friedman ES, Brody BD, et al. Medical burden

in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). *Bipolar Disord.* 2015;17(2):212-23.

50. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhães PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, et al. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Mol Psychiatry.* 2010;15(8):784-6.

3



# Modelos animais de transtorno bipolar

**Samira S. Valvassori**  
**Roger Bitencourt Varela**  
**Wilson Resende**  
**João Quevedo**

## INTRODUÇÃO

Como descrito nos capítulos anteriores deste livro, o transtorno bipolar (TB) é um transtorno psiquiátrico grave, associado com altas taxas de suicídio e de incapacitação. Mesmo com o uso adequado da medicação, uma grande quantidade dos pacientes que sofrem desse transtorno continua a ter episódios de humor recorrentes, problemas psicossociais e significativas comorbidades médicas e psiquiátricas. O melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos dessa doença é essencial para o desenvolvimento de novos fármacos, que teriam uma ação mais precisa e rápida, bem como menos efeitos colaterais do que os fármacos existentes.

Apesar do grande avanço das tecnologias não invasivas na última década – tomografia por emissão de pósitrons, ressonância magnética funcional, tomografia por emissão de fóton único –, ainda não existe nenhum método que identifique a completa neurobiologia do TB. Por isso, o uso e o desenvolvimento de modelos animais experimentais se tornam uma importante ferramenta para os estudos fisiopatológicos desse transtorno.

Recentes avanços em metodologias genéticas, neurobiológicas e farmacológicas têm ajudado no desenvolvimento de novos modelos animais, os quais são ferramentas importantes para investigar novos sistemas intracelulares que podem estar envolvidos na fisiopatologia do TB. Entretanto, nenhum modelo animal de doenças psiquiátricas consegue mimetizar completamente “determinado” transtorno humano. O desenvolvimento de um modelo animal de TB tem sido um grande desafio para os pesquisadores da área em função do complexo curso clínico dessa doença.

Muitos dos modelos animais propostos focam na indução de comportamentos que mimetizam individualmente um episódio agudo de mania ou depressão. Esses modelos são de considerável valor, e muitos deles apresentam validade preditiva para identificar medicações com potencial antimaníaco ou antidepressivo.

Estudos anteriores descrevem que, para ser válido, um modelo animal em transtornos psiquiátricos deve demonstrar três características principais: mimetizar os sintomas da doença determinada (validade de face), reproduzir alguns aspectos fisiopatológicos da patologia (validade de construto) e, por fim, os agentes terapêuticos usados no tratamento do determinado transtorno devem reverter os sintomas induzidos no modelo animal (validade preditiva).

Os modelos animais de transtornos psiquiátricos tentam mimetizar a etiologia e/ou a fisiopatologia dessas doenças e são classificados de acordo com sua forma de indução. Os modelos ambientais induzem comportamentos típicos por intermédio de intervenções e alterações do meio em que o animal vive, geralmente tentando reproduzir situações-gatilho em pacientes. Os modelos farmacológicos, por sua vez, induzem alterações fisiopatológicas e comportamentais por meio de alterações bioquímicas induzidas por substâncias. Já os modelos cirúrgicos baseiam-se na modificação morfológica ou retirada de uma determinada estrutura cerebral. Por último, os modelos genéticos são desenvolvidos por meio da alteração da expressão de genes relacionados ao transtorno.

Neste capítulo, abordaremos os principais modelos animais de mania e depressão, dando mais ênfase aos modelos de mania, pois esse é o marco clínico do TB.

# **MODELOS ANIMAIS DE MANIA**

## **Modelos ambientais de mania**

Apesar da grande lacuna existente no conhecimento sobre a etiologia do TB, sabe-se que diversos fatores ambientais têm grande importância para seu desenvolvimento. Além disso, é bastante difundido na literatura clínica o valor de determinadas situações ambientais estressoras e sua capacidade de evocar episódios maníacos em pacientes bipolares, evidenciando o grande papel do meio sobre o curso do transtorno. Tendo isso em vista, a exposição de cobaias a determinados estímulos estressores ambientais controlados foi inicialmente proposta como modelo animal de transtornos do humor. De fato, esses modelos foram capazes de mimetizar comportamentos típicos observados em pacientes bipolares, os quais foram revertidos após o tratamento com fármacos clássicos, englobando as três validades dos modelos animais. Atualmente, o modelo de privação do sono é o mais bem estabelecido modelo animal de mania ambiental e será descrito no tópico a seguir.

## **Modelos por privação do sono**

O modelo animal de mania induzida por privação do sono foi primeiramente descrito por Gessa e colaboradores,<sup>1</sup> e teve como base observações clínicas que apontam para situações estressoras, as quais podem incluir longos períodos de privação do sono como gatilho para o desenvolvimento do TB, bem como para a evocação de novos episódios maníacos em pacientes bipolares. De fato, o protocolo de privação do sono em ratos e camundongos é capaz de induzir comportamentos do tipo maníaco, como insônia, hiperatividade, irritabilidade, agressividade, hipersexualidade e estereotipia, comprovando a validade de face desse modelo.

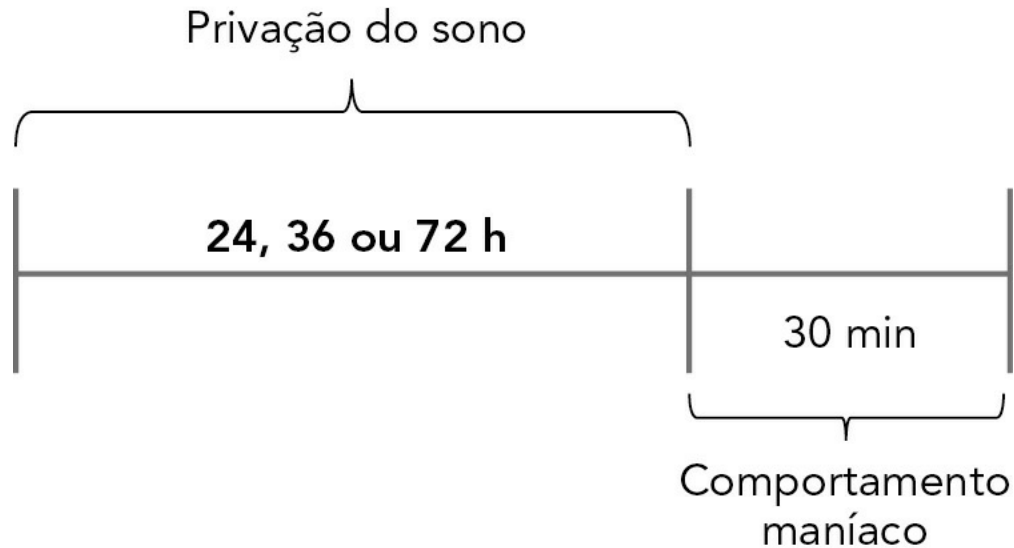
Além dessas alterações sintomatológicas, é descrito na literatura que estímulos estressores ambientais são capazes de alterar os mecanismos moleculares que regulam os estados de sono e vigília, e tais mecanismos também estão alterados nos pacientes. O TB pode ser acompanhado por uma série de sintomas fisiológicos, como alteração da ritmicidade da temperatura do corpo, alterações dos níveis de melatonina, alta variabilidade de períodos ativos e de sono durante o dia e alteração na continuidade do sono ou insônia.

Tais sintomas são regulados por um relógio biológico denominado ciclo circadiano. Este é controlado por diversos genes, além de por estímulos externos, como a luminosidade, captados pelo núcleo supraquiasmático. Ele modula uma série de sistemas no corpo humano, entre os quais a liberação de neurotransmissores, como as monoaminas. Diversos estudos mostram alterações na expressão de alguns dos 21 genes do ciclo circadiano em pacientes bipolares, como, por exemplo, os genes TIMELESS, RORA, ARNTL, TIM e PER3.<sup>2,3</sup> A privação do sono e a consequente alteração do ciclo circadiano em animais são capazes de induzir alterações fisiopatológicas típicas do TB: aumento da atividade de PKC, fosforilação dos receptores de AMPA e NMDA, aumento da atividade dopaminérgica e alteração do metabolismo energético.

As vias intracelulares que modulam o sono e o ciclo circadiano têm sido recentemente estudadas como uma possível abordagem terapêutica para o transtorno. Muitos estudos moleculares têm demonstrado que o lítio pode modular diversas cascatas intracelulares, incluindo glicogênio sintase quinase-3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ), um *link* para as moléculas do relógio circadiano. De fato, o modelo de privação do sono respondeu positivamente ao tratamento com lítio e valproato, que são fármacos efetivos do ponto de vista clínico para o tratamento do TB, comprovando a validade preditiva do modelo.

O protocolo de privação de sono destaca-se dos demais modelos de mania por ser um método econômico e que não inclui nenhuma manipulação invasiva para a cobaia. Desde a primeira descrição do modelo, algumas adaptações foram realizadas no protocolo. Atualmente, a privação do sono é realizada em um tanque com uma lâmina de água de cerca de 1 cm. Dentro dele, são dispostas pequenas plataformas fixas, cuja parte superior encontra-se acima do nível da água. Essas plataformas devem ter diâmetro suficiente para que os animais se mantenham equilibrados sobre elas, sem, no entanto, permitir que durmam. As cobaias ficam expostas a esse ambiente durante 24, 36 ou 72 horas (dependendo do protocolo experimental). Durante esse período, caso entrem na fase paradoxal do sono, elas perdem o equilíbrio, devido à atonia muscular, caem na água e acordam novamente – o que lhes impossibilita entrar em sono REM. Após o período de privação, os animais apresentam comportamento do tipo maníaco durante um período de aproximadamente 30 minutos (Fig. 3.1).





### Figura 3.1

Após 24, 36 ou 72 horas de privação do sono, as cobaias apresentam comportamento maníaco por cerca de 30 minutos.

Esse modelo apresenta como limitação a impossibilidade de avaliarmos os efeitos de tratamentos crônicos de reversão, devido ao fato de o animal exibir comportamento do tipo maníaco por apenas 30 minutos, o que impede o pesquisador de estender ou repetir o protocolo sem que a cobaia volte a dormir.

## Modelos farmacológicos de mania

A principal teoria sobre a fisiopatologia do TB baseia-se na disfunção de diferentes sistemas de neurotransmissores. Os sistemas que parecem estar envolvidos são: dopaminérgico, colinérgico, noradrenérgico, serotoninérgico, GABAérgico e glutamatérgico. Estudos demonstraram que algumas substâncias psicoestimulantes, que agem direta ou indiretamente sobre esses sistemas, são capazes de produzir sintomas do tipo maníaco em pacientes saudáveis. A partir desses resultados, começou-se a estudar a administração de psicoestimulantes como modelos de mania. Foi observado que animais submetidos a esses protocolos apresentavam hiperatividade locomotora e que essas alterações eram revertidas após o tratamento com estabilizadores do humor. Atualmente, diversas substâncias são utilizadas para indução de mania em animais. Neste capítulo, trataremos dos dois modelos

farmacológicos mais bem estabelecidos, aqueles induzidos por anfetamina e ouabaína, e um modelo emergente, induzido por cetamina.

### ***Modelo animal de mania induzida por anfetamina***

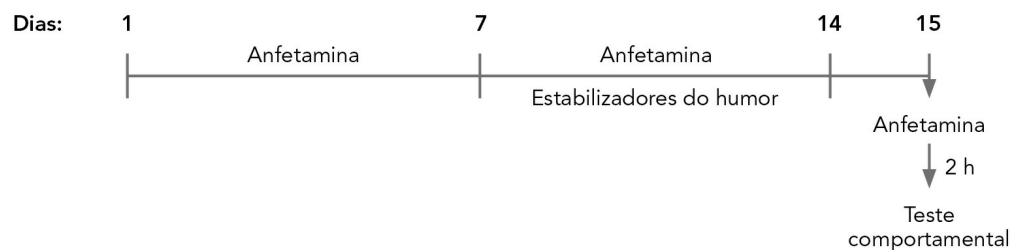
A anfetamina, derivada da cocaína, é a segunda substância ilícita mais utilizada no mundo. O auge de seu consumo foi nos anos de 1990, como droga de abuso para fins recreativos. O modelo animal de mania induzida por anfetamina é um dos mais clássicos e bem estabelecidos, e foi ele que iniciou os estudos com indução farmacológica dessa condição. Seus primeiros protocolos foram descritos inicialmente por Flemenbaum,<sup>4</sup> com base nas propriedades da referida substância de induzir sintomas marcantes do transtorno em indivíduos saudáveis – hiperatividade, irritabilidade e sensação de prazer intenso –, além de incitar novas crises maníacas em pacientes bipolares eutímicos tratados com estabilizadores do humor. Em animais experimentais, mesmo quando administrada em uma única dose, a anfetamina é capaz de induzir uma vasta gama de comportamentos maníacos, como hiperatividade locomotora e sexual, estereotipia, comportamento de risco e agressividade. Essas alterações comportamentais induzidas pela substância se dão pelo fato de que esta é uma droga dopaminérgica, ou seja, estimulante do sistema nervoso central.

Entre as monoaminas, a principal hipótese fisiopatológica do TB é a atividade aumentada do sistema dopaminérgico. Diversos estudos têm demonstrado que a expressão de genes de proteínas desse sistema, como transportadores, receptores e enzimas de síntese da dopamina, está aumentada em pacientes bipolares. Isso também acontece com a atividade da proteína quinase C (PKC), responsável pelo transporte e exocitose desse neurotransmissor. O mecanismo de ação da anfetamina baseia-se justamente na hiperestimulação do sistema dopaminérgico, transporte e exocitose desse neurotransmissor, aumentando sua concentração na fenda sináptica e hiperestimulando os receptores dopaminérgicos. Além do efeito direto sobre esse sistema, a administração de anfetamina em animais parece alterar diversas vias que sabidamente também estão alteradas em pacientes bipolares, como dano no metabolismo energético, aumento de estresse oxidativo, ativação de cascatas apoptóticas e redução dos níveis de proteínas responsáveis pela plasticidade e sobrevivência neuronal (fator neurotrófico

derivado do cérebro [BDNF], fator neurotrófico derivado da glia [GDNF], fator neurotrófico derivado do nervo [NGF] e linfoma de célula B 2 [Bcl-2]).

Apesar de os mecanismos de ação do lítio ainda não estarem completamente elucidados, uma das hipóteses de sua ação antimaniaca foi atribuída a sua capacidade de inibir a atividade da PKC e, conseqüentemente, regular os níveis de dopamina na fenda sináptica. De fato, no modelo animal de mania induzida por anfetamina, o tratamento com lítio, assim como na clínica, parece ser o mais eficaz em reverter os comportamentos do tipo maníaco e as alterações bioquímicas. Entretanto, tais alterações também são revertidas após o tratamento com outros fármacos clinicamente efetivos, como valproato e tamoxifeno, englobando as três validades do modelo animal de mania induzida pela anfetamina.

O desenho experimental mais bem aceito na literatura para esse modelo foi descrito por Frey e colaboradores<sup>5</sup> no ano de 2006 e tem dois protocolos diferentes, o de reversão e o de manutenção, que duram 14 dias cada. Duas isoformas da molécula de anfetamina podem ser utilizadas para a indução desse modelo: a dextroanfetamina e a meta-anfetamina. O protocolo de reversão foi desenhado para reproduzir o tratamento de um episódio maníaco agudo já estabelecido: os animais recebem injeções intraperitoniais diárias de anfetamina durante sete dias, e, entre o oitavo e o décimo quarto dia, além de anfetamina, os animais também recebem injeções diárias de estabilizadores do humor, a fim de simular o tratamento da crise maníaca. No décimo quinto dia do experimento, a cobaia é submetida a uma única aplicação de anfetamina e, duas horas depois (tempo de ação da anfetamina), submetida aos testes comportamentais (Fig. 3.2).

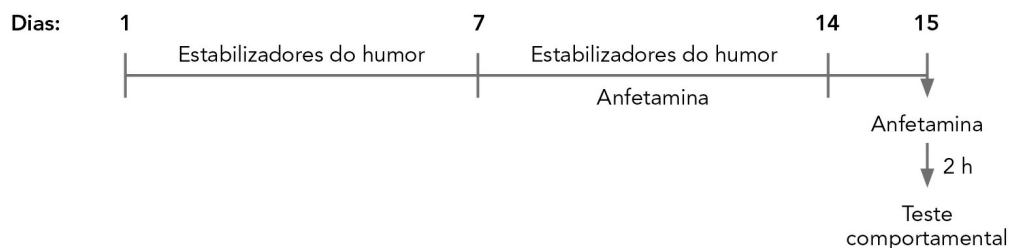


**Figura 3.2**

Desenho experimental para o modelo animal de mania induzida por anfetamina.

O protocolo de manutenção visa mimetizar a fase de prevenção de novos episódios maníacos. Para isso, nos primeiros sete dias, os animais recebem

diariamente injeções de estabilizador do humor e, do oitavo ao décimo quarto, além do tratamento, injeções diárias de anfetamina, a fim de reproduzir os efeitos do tratamento prévio sobre um novo episódio maníaco. No décimo quinto dia experimental, a cobaia recebe uma única injeção de anfetamina e, então, é submetida aos testes comportamentais (Fig. 3.3).



**Figura 3.3**

Protocolo de manutenção do modelo animal de mania induzida por anfetamina.

O modelo animal de mania induzida por anfetamina é, atualmente, o mais bem estabelecido, e sua limitação decorre do estresse causado aos animais devido a manipulação e aplicações intraperitoniais diárias.

### ***Modelo animal de mania induzida por ouabaína***

A ouabaína é uma substância exógena análoga a hormônios cardenolídeos, os quais são encontrados em baixas concentrações sanguíneas em seres humanos. A ouabaína pode ser extraída da planta *Strophantus gratus* ou sintetizada. Trata-se de um potente inibidor da enzima  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$ , agindo sobre o fluxo de íons neuronal. Sua utilização como modelo animal de mania iniciou-se nas observações de estudos com a digoxina, uma substância que também inibe a  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$ , porém utilizada para tratamento de insuficiência cardíaca. Em doses tóxicas, a digoxina produz encefalopatias acompanhadas de alterações afetivas do tipo maníacas, como agitação, excitação, insônia, irritabilidade, euforia e anorexia. A partir desses dados, outros compostos com o mesmo mecanismo de ação começaram a ser estudados para o desenvolvimento de modelos animais de mania, sendo a ouabaína a substância mais utilizada hoje para esse fim.

De fato, a ouabaína administrada no ventrículo é um potente indutor de mania em roedores, sendo que uma única aplicação é capaz de induzir comportamentos do tipo maníacos (hiperatividade locomotora e exploratória, comportamento de risco), os quais permanecem durante sete dias após a

administração. Essas alterações comportamentais se dão pelo fato de que a substância, ao inibir a  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$ , induz hiperexcitação neuronal. Os neurônios são células especializadas em transmitir mensagens através de impulsos elétricos, e, para isso, a membrana neuronal permite seletivamente a troca de íons entre os meios intra e extracelular, gerando um gradiente eletroquímico entre ambos. Assim, o fluxo desses íons é de extrema importância para a comunicação e funcionalidade adequada dos neurônios. Recentes pesquisas têm apontado para a importância da alteração da homeostase de íons na fisiopatologia desse transtorno. Pacientes bipolares em fase de mania aguda apresentam aumento na retenção de sódio, aumento na concentração intracelular de cálcio e diminuição na atividade da enzima  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$ . A  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$  regula o processo de despolarização do neurônio, bombeando íons de  $\text{Na}^+$  para o meio extracelular e  $\text{K}^+$  para o intracelular; portanto, a atividade diminuída dessa enzima faz o neurônio se manter mais tempo despolarizado, modificando a propagação do impulso elétrico e a liberação de neurotransmissores.

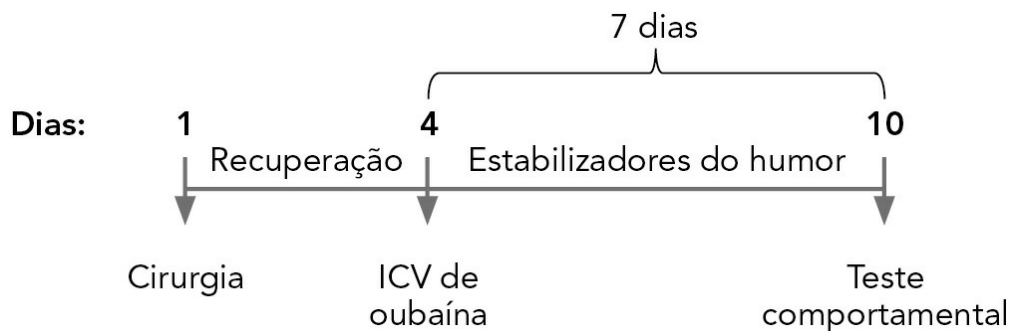
A administração de ouabaína age inibindo a atividade da  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$  e, conseqüentemente, alterando a homeostase desses íons. A diminuição da atividade dessa enzima pode ativar uma série de outras vias de sinalização intracelular, modificando funções celulares como hipertrofia, apoptose, mobilidade e metabolismo. A injeção de ouabaína pode induzir outras alterações bioquímicas vistas em pacientes bipolares, a saber:

- a) suprimir a plasticidade sináptica de longa e curta duração
- b) diminuir os níveis de neurotrofinas (BDNF, NGF e GDNF)
- c) aumentar a liberação de dopamina
- d) induzir estresse oxidativo, reforçando a validade de construto desse modelo

Conforme já descrito, o tratamento mais eficaz para o TB é baseado em um metal alcalino, o lítio, ou anticonvulsivantes que, preferencialmente, reduzem o influxo de sódio neuronal. Além disso, estudos mostram que o tratamento com lítio aumenta a atividade da  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$ , a qual está diminuída em pacientes bipolares, além de normalizar a mobilização de cálcio. A carbamazepina, outro fármaco utilizado para o tratamento desse transtorno, também tem efeito sobre a  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$ , aumentando a

transcrição de subunidades dessa enzima. Diversos estudos pré-clínicos mostraram que as alterações comportamentais e fisiopatológicas induzidas pela ouabaína – como diminuição de neurotrofinas, dano ao metabolismo energético, diminuição de enzimas antioxidantes e dano oxidativo – foram revertidas após o tratamento com lítio, valproato e carbamazepina, comprovando a capacidade desse modelo de responder a fármacos clinicamente efetivos.

O protocolo do modelo animal de mania induzida por ouabaína atual foi descrito por Jornada e colaboradores <sup>6</sup> e diferencia-se dos outros modelos farmacológicos por necessitar de apenas uma aplicação. Por não ser uma substância que age especificamente no sistema nervoso central, a ouabaína não deve ser aplicada periféricamente; portanto, os animais são submetidos a uma cirurgia estereotáxica, em que uma cânula é implantada, através do crânio, no ventrículo lateral. Estudos demonstram que imediatamente após a administração de ouabaína as cobaias já apresentam comportamento do tipo maníaco, que permanece até sete dias após uma única aplicação (Fig. 3.4).



### Figura 3.4

O protocolo do modelo animal de mania induzida por ouabaína.  
ICV = administração intracerebroventricular.

As principais limitações desse modelo são o alto grau de invasividade do processo cirúrgico e a alta porcentagem de perda de animais (devido a morte durante o processo cirúrgico ou não fixação da cânula).

### *Modelo animal de mania induzida por cetamina*

A cetamina age sobre o sistema glutamatérgico como um antagonista não competitivo do receptor NMDA. Seus efeitos no organismo variam de acordo com sua dose, podendo apresentar propriedades antidepressivas em baixas

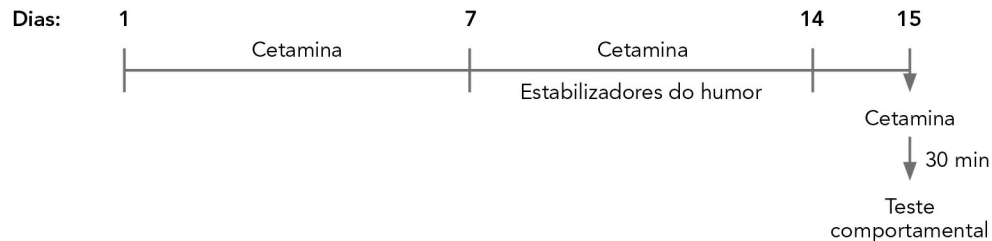
concentrações ou anestésicas em doses superconcentradas. A administração crônica de cetamina na dose de 25 mg/kg, em ratos, foi descrita inicialmente como um modelo de esquizofrenia; porém, a administração dessa substância induz características que também contemplam as três validades necessárias de um modelo animal de mania e, então, foi proposta recentemente para o estudo do TB. Estudos mostram que a administração de cetamina é capaz de induzir hiperlocomoção, além de outras características comuns entre mania e esquizofrenia, como comportamento do tipo psicótico, déficit cognitivo e alterações no comportamento social.

Estudos *post mortem* e de espectroscopia de ressonância magnética mostram alterações nos níveis de glutamato e de receptores NMDA no cérebro de pacientes bipolares, principalmente no córtex pré-frontal, onde os níveis desse neurotransmissor estão aumentados. Apesar de ser um antagonista de receptores NMDA, a cetamina pode agir sobre uma grande variedade de sistemas de neurotransmissão, incluindo o monoaminérgico. Por inibir receptores NMDA, a injeção dessa substância pode estimular a produção e liberação de dopamina no cérebro como uma forma compensatória, mimetizando alterações observadas em sujeitos bipolares. Diversos estudos mostram que a cetamina pode ter afinidade com receptores  $D_2$  de dopamina e com o receptor  $5-HT_{2A}$ , além de alterar o transporte de serotonina e de dopamina. Esse fármaco também pode mimetizar outros parâmetros fisiopatológicos do TB, como a alteração dos canais de  $Na^+$  e  $Ca^{2+}$ , interferindo no fluxo de íons e, conseqüentemente, na transmissão do impulso nervoso, além da indução de estresse oxidativo.

O estabilizador do humor lítio apresenta uma série de efeitos sobre o sistema glutamatérgico. Sua principal ação sobre ele é a regulação dos níveis de glutamato por meio da modulação do influxo de  $Ca^{2+}$ , diminuindo, assim, a neurotoxicidade induzida pelo excesso desse neurotransmissor. Estudos com o modelo animal de mania induzida por cetamina mostraram que o tratamento com lítio ou valproato foi capaz de reverter a hiperatividade e as alterações em parâmetros de estresse oxidativo induzido pela substância.<sup>7</sup>

O desenho experimental do modelo animal de mania induzida por cetamina é baseado no protocolo experimental daquele proposto para mania induzida por anfetamina e foi descrito por Ghedin e colaboradores.<sup>7</sup> No protocolo de reversão, as cobaias recebem injeções diárias de cetamina ou

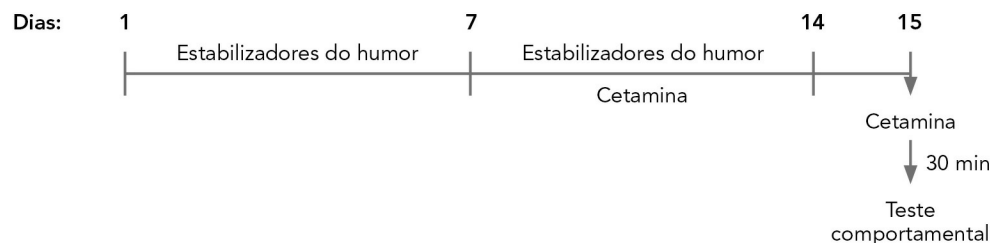
solução salina durante 14 dias. Entre o oitavo e o décimo quarto dia, além dessas injeções, os animais recebem doses diárias de estabilizadores do humor. No décimo quinto dia, é aplicada uma única injeção de cetamina ou salina, e a cobaia é submetida a testes comportamentais e análises bioquímicas 30 minutos após a administração (Fig. 3.5).



**Figura 3.5**

Desenho experimental do modelo animal de mania induzida por cetamina.

O protocolo de manutenção segue o mesmo padrão; entretanto, as cobaias recebem injeções diárias de estabilizadores do humor durante 14 dias, e a cetamina é administrada apenas do oitavo ao décimo quarto dia. No décimo quinto, os animais recebem uma injeção de cetamina ou salina e podem ser submetidos aos testes comportamentais e às análises bioquímicas 30 minutos após a aplicação (Fig. 3.6).



**Figura 3.6**

Protocolo de manutenção do modelo animal de mania induzida por cetamina.

Esse modelo apresenta as mesmas limitações que o de mania induzida por anfetamina: o estresse causado aos animais devido a manipulação e aplicações intraperitoniais diárias. Apesar de recente, tem apresentado ótimos resultados nos estudos sobre a mania bipolar; entretanto, suas validades (face, construto e preditiva) ainda devem ser mais exploradas para que seja implicado como um modelo animal de mania bem estabelecido.

## Modelos genéticos de mania



A etiologia do TB é multifatorial, ou seja, fatores ambientais estão associados com a pré-disposição genética. Ainda não está bem esclarecido quais genes estão diretamente envolvidos na propensão ao transtorno, de modo que o desenvolvimento de modelos animais genéticos de mania continua sendo uma tarefa muito complexa. Entretanto, muitos autores afirmam que esses modelos serão a melhor forma de mimetizar etiologicamente o transtorno. Segundo Young e colaboradores,<sup>8</sup> os estudos com modelos genéticos de mania se dão de três formas:

1. a comparação entre linhagens que apresentam comportamentos semelhantes a outros modelos de mania ou que são mais suscetíveis à indução de alterações comportamentais
2. a avaliação do comportamento de cobaias com mutação em genes ligados ao TB
3. o desenvolvimento de animais com alterações genéticas específicas, a fim de mimetizar as alterações observadas no TB

Nesta seção, discutiremos os principais genes candidatos para o desenvolvimento de modelos animais do TB.

### ***Gene DAT***

Uma vez que a principal hipótese para a fisiopatologia do TB consiste em alterações do sistema dopaminérgico, a avaliação de genes ligados a esse sistema de neurotransmissão é de extrema importância para esse estudo. O DAT é um transportador de dopamina, e mutações no seu gene reduzem a expressão celular desse transportador, que vem sendo relacionado com o TB em diversos estudos genéticos. Pacientes bipolares apresentam níveis reduzidos de DAT. Estudos pré-clínicos demonstram que camundongos que têm a expressão diminuída dessa proteína apresentam comportamentos do tipo maníacos, como aumento na atividade locomotora, alteração na inibição do pré-pulso e comportamento do tipo hedônico. Tais alterações foram revertidas após o tratamento com os fármacos usados no manejo do TB, como valproato (que aumenta a expressão de DAT), clozapina e olanzapina. Esse é um dos modelos genéticos de mania com as três validades mais bem descritas.

### ***Gene Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> -ATPase $\alpha$ 3***

Acridita-se que a enzima Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> -ATPase seja uma peça-chave na fisiopatologia do TB, uma vez que sua atividade está reduzida nesses pacientes e sua inibição farmacológica é considerada um bom modelo animal de mania. Camundongos da linhagem *Myshkin* apresentam uma mutação no gene que codifica a isoforma  $\alpha$ 3 dessa enzima (específica de células neuronais), o que resulta em uma expressão normal da proteína, porém inativa, levando a uma redução de até 42% da atividade da Na<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> -ATPase no cérebro. Essa linhagem de camundongos apresenta uma série de comportamentos do tipo maníaco, incluindo alterações no ciclo circadiano e aumento da sensibilidade a d-anfetamina, sendo seu comportamento semelhante àquele induzido pela administração de ouabaína. De forma interessante, esses animais mostram resposta positiva ao tratamento crônico com lítio e valproato, deixando de exibir os sintomas maníacos. Junto com o modelo de DAT, esse é um dos modelos genéticos mais bem estabelecidos e aceitos da literatura.

### ***Genes do ciclo circadiano***

Existe uma série de genes que codificam proteínas do ciclo circadiano aparentemente envolvida no TB. O primeiro candidato é o gene codificador de proteína de ligação D-box (DBP). De forma interessante, camundongos *knockout* para essa proteína apresentam baixa atividade e resposta atenuada a estimulantes; entretanto, após a aplicação de um protocolo de estresse crônico (por cerca de um mês), esses animais se tornam hiperativos e mais sensíveis ao tratamento com psicoestimulantes. Como o estresse crônico é necessário para desenvolver o comportamento do tipo maníaco, esse modelo é pouco utilizado para os estudos de mania; porém, pode ser uma importante ferramenta para o estudo das interações gene-ambiente.

Além disso, alterações nos fatores de transcrição relacionados ao gene CLOCK foram observadas em pacientes bipolares; por isso, camundongos com mutação nesse gene foram propostos como modelo de mania. Estudos mostram que esses animais apresentam uma série de comportamentos maníacos, como redução do sono, hiperatividade, aumento da sensibilidade à recompensa pelo uso de cocaína, bem como preferência por sacarose e

aumento da atividade dopaminérgica. O tratamento com lítio foi capaz de reverter todos esses sintomas, evidenciando-se sua efetividade como um modelo genético de mania. Entretanto, são necessários mais estudos que comprovem sua validade preditiva para consolidá-lo como um modelo bem estabelecido.

### ***Gene GluR6***

Como descrito anteriormente, alterações no sistema glutamatérgico parecem estar envolvidas na fisiopatologia do TB. Foi demonstrado que camundongos *knockout* para GluR6, que não expressam o receptor de glutamato tipo 6, apresentaram comportamentos do tipo maníaco (hiperatividade, agressividade e redução da ansiedade).<sup>9</sup> Esses comportamentos foram revertidos após o tratamento crônico com lítio, comprovando as validades de face e preditiva desse modelo. É importante salientar que alterações no gene GluR6 foram demonstradas em pacientes com TB, o que mostra, também, a validade de construto do modelo.

### ***Gene GSK-3***

Apesar de a proteína glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3) não estar consistentemente ligada à fisiopatologia do TB, ela é um dos alvos farmacológicos do lítio e do valproato. Portanto, esse gene tem sido considerado como candidato para o desenvolvimento de um modelo animal de mania. A superexpressão de GSK-3 $\beta$  em camundongos é capaz de induzir hiperatividade e prejudicar a memória de habituação, ambos considerados comportamentos do tipo maníaco. Entretanto, a inibição de GSK-3 pode estar mais ligada a efeitos do tipo antidepressivo do que àqueles de redução de mania.

## **MODELOS ANIMAIS DE DEPRESSÃO**

### **Modelos ambientais de depressão**

Tendo em vista que o estresse ambiental tem sido descrito como um dos principais fatores para o desenvolvimento da depressão em pacientes, os principais modelos de depressão são fundamentados em expor animais a

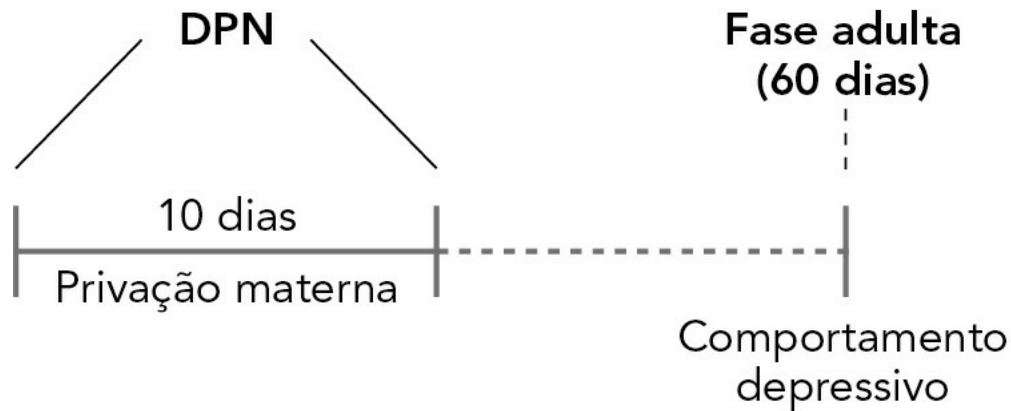
situações estressoras em diferentes fases da vida, a fim de mimetizar os estímulos ambientais observados na clínica. Entre modelos ambientais de depressão, o estresse crônico moderado e a privação materna atendem todas as três validades requeridas, pois induzem comportamentos do tipo depressivo e alterações neuroendócrinas; contudo, esses efeitos podem ser revertidos após o tratamento com antidepressivos.

### ***Modelos animais de depressão induzida pela privação materna***

Diversos estudos têm demonstrado que situações adversas durante a infância, como negligência materna, violência e/ou abuso, são fatores de risco para o desenvolvimento da depressão na vida adulta. O modelo animal de depressão induzida pela privação materna é baseado nessas observações clínicas, e, de fato, ratos privados dos cuidados maternos durante os primeiros dias de vida apresentam comportamento do tipo depressivo na vida adulta (anedonia, ansiedade e imobilidade nos testes de nado forçado e suspensão pela cauda). Além disso, como observado na clínica, animais submetidos a esse protocolo apresentam importantes alterações do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHA), como aumento dos níveis de corticosterona e de hormônio liberador de corticotrofina. Outro fator clínico importante que esse modelo mimetiza são alterações do sistema imune, que tem sido amplamente estudado na fisiopatologia da depressão e do TB. Foi demonstrado que animais submetidos a privação materna apresentam alterações nos níveis de marcadores inflamatórios, como interleucina (IL)-6, IL-10 e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ). Estudos, tanto em humanos quanto em animais, demonstram que eventos adversos no início da vida podem afetar o desenvolvimento, a maturação e a plasticidade do cérebro. Animais privados da presença materna apresentam diminuição dos níveis de proteínas promotoras de plasticidade (NGF, GDNF e BDNF), alterações em parâmetros de estresse oxidativo e ativação de vias que levam a apoptose neuronal, com consequente diminuição do volume hipocampal. É importante salientar que a administração de antidepressivos clássicos (como a imipramina) em animais submetidos a esse protocolo consegue reverter as alterações induzidas – tanto as comportamentais quanto as bioquímicas.

O protocolo de privação materna foi descrito por Mello e colaboradores.<sup>10</sup> Nele, os animais são privados da presença da mãe diariamente, por 180

minutos, do primeiro ao décimo dia de vida. O protocolo é realizado retirando-se a fêmea da gaiola. Os filhotes são mantidos ali (com o odor da mãe), e, após cada sessão de privação materna, as fêmeas são colocadas nas suas respectivas gaiolas novamente. No vigésimo primeiro dia pós-natal, os ratos são desmamados, passando a apresentar comportamentos do tipo depressivo na vida adulta (Fig. 3.7).



**Figura 3.7**

Protocolo de privação materna.  
DPN: dias de privação neonatal.

### ***Modelos animais de depressão induzida por estresse crônico moderado***

O estilo de vida moderno exerce uma série de fatores estressores sobre as pessoas, como pressão e sobrecarga no trabalho, problemas pessoais, desilusões, perdas de diversos tipos, isolamento, fracasso, poluição sonora e visual, entre outros. Esse estresse pode induzir alterações físicas, psicológicas, mentais e hormonais, agindo como gatilho para o desenvolvimento da depressão. O modelo animal de estresse crônico moderado fundamenta-se nesse contexto, o qual pode acarretar o desenvolvimento de depressão em um indivíduo adulto.

A exposição de animais a diferentes estímulos estressores diários por um longo período de tempo é capaz de mimetizar comportamentos típicos da depressão, como anedonia e ansiedade. Assim como na depressão induzida por privação materna, o modelo de estresse crônico moderado em roedores leva a alterações no eixo HHA, bem como nos níveis de neurotrofinas (BDNF, NGF e GDNF) e de mediadores inflamatórios (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ). Esse protocolo induz alterações em parâmetros de estresse oxidativo

(dano oxidativo a proteínas, a lipídeos e ao DNA) e na atividade de enzimas antioxidantes e do metabolismo energético. Consolidando a validade preditiva do modelo de estresse crônico, a administração de antidepressivos às cobaias reverte o comportamento do tipo depressivo e as alterações bioquímicas induzidas por esse protocolo experimental.

O protocolo de estresse crônico moderado foi descrito por Gamaro e colaboradores.<sup>11</sup> Nele, os animais são submetidos a 40 dias de situações imprevisíveis de estresse leve, que estão descritas no Quadro 3.1.

QUADRO 3.1 Situações imprevisíveis de estresse leve a que as cobaias de Gamaro e colaboradores<sup>11</sup> são submetidas

Tempo de exposição ao estresse	Estressor
24 horas	Privação de comida
24 horas	Privação de água
1-3 horas	*Contenção
90-120 minutos	*Contenção a 4° C
120-210 minutos	Exposição a luz estroboscópica
2-3 dias	Isolamento

Obs.: Os animais são submetidos aos estímulos estressores em diferentes períodos todos os dias, a fim de minimizar a previsibilidade. \*A contenção é realizada acondicionando o animal em tubos sem espaço para que se movimente, permanecendo imobilizado durante todo o processo.

## Modelo cirúrgico de depressão

Além dos modelos ambientais, uma alternativa eficaz para a indução de sintomas do tipo depressivo em animais é a alteração morfológica cerebral, ou remoção de estruturas do cérebro. Desse modo, a remoção bilateral dos bulbos olfatórios em roedores tem sido amplamente utilizada como um modelo animal de depressão. Esse procedimento resulta em graves alterações comportamentais nas cobaias, como anorexia, distúrbios nutricionais, retardo psicomotor, redução da atividade sexual, diminuição do comportamento de limpeza, redução da interação social, aumento do tempo de imobilidade no teste de nado forçado e anedonia.

Além da indução do comportamento do tipo depressivo, também são observadas alterações fisiológicas, neuroquímicas, neuroendócrinas e neuroimunes. Estas podem ser evidenciadas por perda de peso, hiperatividade do eixo HHA e modificações nos níveis de BDNF em regiões do cérebro relacionadas à depressão. A bulboectomia olfatória também induz a elevação dos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  no cérebro de ratos, alteração que tende a estar presente também em pacientes deprimidos. O tratamento com

antidepressivos clinicamente efetivos após a bulboectomia olfatória reverte as alterações induzidas por esse modelo, comprovando sua validade preditiva.

## **Modelos genéticos de depressão**

A interação entre os genes e o ambiente desempenha um papel significativo na patogênese da depressão. Modelos pré-clínicos da doença com base na manipulação genética podem ser uma importante ferramenta para explorar essa relação, bem como testar possíveis estratégias terapêuticas. No campo da engenharia genética, os estudos com seres humanos fornecem a identificação de alvos genéticos relacionados ao transtorno, o que pode contribuir para o desenvolvimento de modelos animais transgênicos, capazes de reproduzir as alterações observadas em pessoas. Nesta seção, discutiremos os principais genes candidatos para o desenvolvimento de modelos animais de depressão.

### ***Gene Tph2***

Como já é bem descrito na literatura, os níveis de serotonina (5-HT) estão diminuídos em pacientes com depressão maior. Com base na hipótese monoaminérgica da doença, foram desenvolvidos camundongos geneticamente modificados, que apresentam expressão diminuída da enzima que participa da síntese de 5-HT, a triptofano hidroxilase 2 (Tph2). Essa alteração limita a síntese desse neurotransmissor, reduzindo seus níveis basais no cérebro dessas cobaias, semelhante ao que é observado em seres humanos. Em um estudo de Beaulieu e colaboradores,<sup>12</sup> foi demonstrado que animais com deficiência da enzima Tph2 apresentaram aumento do tempo de imobilidade no teste de nado forçado, o qual é considerado um comportamento do tipo depressivo.

Embora esse modelo mimetize alterações fisiopatológicas e comportamentais da depressão, mais estudos são necessários para comprovar sua validade.

### ***Gene CB1***

Outro candidato para o desenvolvimento de um modelo animal de depressão é o gene que expressa o receptor canabinoide tipo I (CB1). Com base no fato de que a ativação do receptor CB1 está envolvida no controle do humor e da

emoção, a inativação desse gene foi sugerida como um modelo animal de depressão. De fato, camundongos *knockout* para CB1 apresentam comportamentos do tipo ansioso e depressivo, acompanhados por aumento dos níveis séricos de corticosterona e diminuição dos níveis de BDNF no hipocampo, bem como alterações na sinalização serotoninérgica.

### ***Outros genes candidatos***

Além do Tph2 e do CB1, podem ser encontrados em pacientes deprimidos outros polimorfismos genéticos. Estes envolvem a codificação genética de transportadores de 5-HT (5-HT1A, 5-HT1B, e 5-HT2A); o fator de transcrição CREB; e o BDNF. Portanto, animais modificados geneticamente com alterações nessas proteínas podem configurar modelos animais genéticos de depressão.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os modelos pré-clínicos de mania e depressão ainda apresentam várias limitações, como o fato de não mimetizar completamente os sintomas observados em seres humanos. Além disso, a maioria dos experimentos não leva em consideração o sexo dos animais. Sabe-se que a prevalência da depressão é significativamente maior em mulheres; todavia, a maior parte dos modelos animais é replicada em machos. Apesar dessas limitações, os modelos animais se apresentam como uma ferramenta de extrema importância para o estudo da fisiopatologia do TB, tendo em vista que as tecnologias não invasivas para o estudo em humanos não conseguem elucidar completamente a neurobiologia dessa doença. Além disso, eles são ferramentas essenciais para a testagem de novas estratégias terapêuticas mais efetivas.

## **REFERÊNCIAS**

1. Gessa GL, Pani L, Fadda P, Fratta W. Sleep deprivation in the rat: an animal model of mania. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1995;5 Suppl 1:89-93.
2. Etain B, Jamain S, Milhiet V, Lajnef M, Boudebessé C, Dumaine A, et al. Association between circadian genes, bipolar disorders and chronotypes. *Chronobiol Int.* 2014;31(7):807-14.
3. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Dembinska-Krajewska D, Hauser J, Akiskal KK, Akiskal HH. Polymorphism of circadian clock genes and temperamental dimensions of the TEMPS-A in



- bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014;159:80-4.
4. Flemenbaum A. Lithium and amphetamine hyperactivity in rats: differential effect on d and l isomers? *Neuropsychobiology.* 1975;1(6):325-34.
  5. Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Martins MR, Valvassori SS, Réus GZ, et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sci.* 2006;79(3):281-6.
  6. Jornada LK, Moretti M, Valvassori SS, Ferreira CL, Padilha PT, Arent CO, et al. Effects of mood stabilizers on hippocampus and amygdala BDNF levels in an animal model of mania induced by ouabain. *J Psychiatr Res.* 2010;44(8):506-10.
  7. Ghedim FV, Fraga Dde B, Deroza PF, Oliveira MB, Valvassori SS, Steckert AV, et al. Evaluation of behavioral and neurochemical changes induced by ketamine in rats: implications as an animal model of mania. *J Psychiatr Res.* 2012;46(12):1569-75.
  8. Young JW, Henry BL, Geyer MA. Predictive animal models of mania: hits, misses and future directions. *Br J Pharmacol.* 2011;164(4):1263-84.
  9. Shaltiel G, Maeng S, Malkesman O, Pearson B, Schloesser RJ, Tragon T, Rogawski M, et al. Evidence for the involvement of the kainate receptor subunit GluR6 (GRIK2) in mediating behavioral displays related to behavioral symptoms of mania. *Mol Psychiatry.* 2008;13:858-872.
  10. Mello PB, Benetti F, Cammarota M, Izquierdo I. Physical exercise can reverse the deficit in fear memory induced by maternal deprivation. *Neurobiol Learn Mem.* 2009;92(3):364-9.
  11. Gamaro GD, Manoli LP, Torres IL, Silveira R, Dalmaz C. Effects of chronic variate stress on feeding behavior and on monoamine levels in different rat brain structures. *Neurochem Int.* 2003;42(2):107-14.
  12. Beaulieu JM, Zhang X, Rodriguiz RM, Sotnikova TD, Cools MJ, Wetsel WC, et al. Role of GSK3 beta in behavioral abnormalities induced by serotonin deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(4):1333-8.

4



# Genética do transtorno bipolar

**Fernando Silva Neves**  
**Humberto Corrêa**

## INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é a doença psiquiátrica que apresenta o maior - percentual de participação de fatores genéticos em sua gênese. Estima-se que 85 a 90% da variação fenotípica do TB decorra de fatores genéticos, percentual que é superior, inclusive, ao da maioria das doenças não psiquiátricas – a herdabilidade das doenças cardiovasculares, por exemplo, encontra-se entre 25 e 35%.<sup>1</sup>

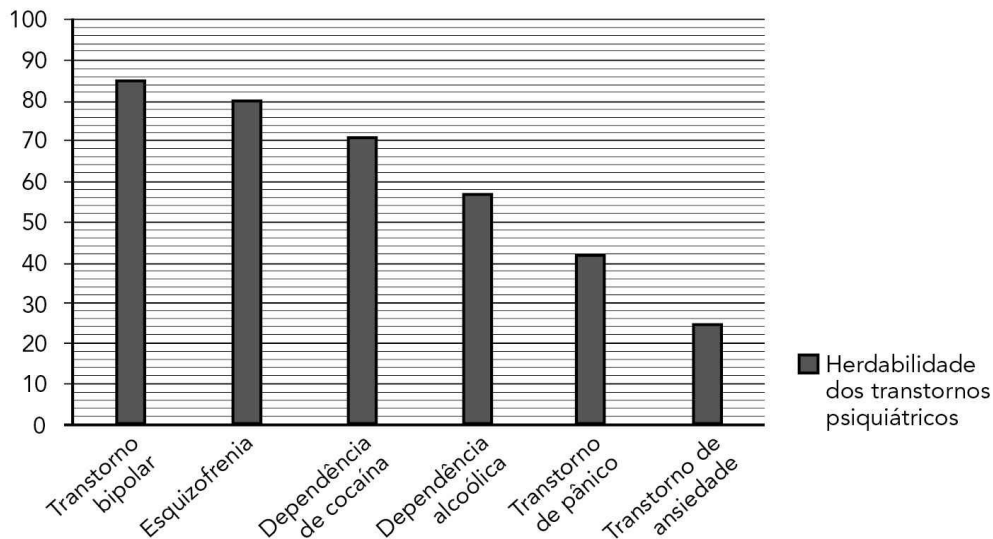
O TB, como a maioria das doenças conhecidas, segue o padrão de herança do tipo poligênico multifatorial, ou seja, decorre de fatores genéticos e não genéticos. Os primeiros correspondem a alterações representadas pelos polimorfismos genéticos, mutações do tipo variação do número de cópias (CNV, do inglês *copy number variation* ) e CNVs provenientes de novas mutações (CNVs do tipo “de novo”). Já os fatores não genéticos têm sido atribuídos a determinados hábitos de vida, estresse crônico e exposição a eventos traumáticos e agentes tanto infecciosos como químicos.

As doenças decorrentes de fatores exclusivamente genéticos são incomuns. Elas podem decorrer de apenas uma pequena mutação em uma única base nitrogenada ou por meio da duplicação (ou deleção) de grandes porções do genoma, levando a síndromes clínicas de elevada morbidade.

Ainda que a maioria das doenças decorra de menor participação proporcional de fatores não genéticos, a identificação e descoberta da função desses genes é o passo fundamental para o desenvolvimento da medicina, que passaria de essencialmente empírica para personalizada. Nesse sentido, a maioria dos avanços tem ocorrido, como era de se esperar, na oncologia, pois os processos mórbidos decorrem de um substrato anatômico/patológico evidente.

Provavelmente, a psiquiatria é a especialidade médica que menos tem-se beneficiado dos avanços da genética molecular. Diferentemente da oncologia, ainda não foi descrito sequer um único biomarcador *específico* de qualquer transtorno mental. Suspeita-se que os construtos nosológicos psiquiátricos representam um conjunto de síndromes, ou seja, cada diagnóstico psiquiátrico é um complexo sintomático idêntico do ponto de vista fenomenológico, mas com diferenças etiológicas e fisiopatológicas significativas.

De fato, a última revisão do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5) remete ao início da década de 1970, quando Robins e Guze <sup>2</sup> estabeleceram os critérios de validade para os transtornos psiquiátricos, cuja síntese é: *agrupamentos duradouros discerníveis entre si de sintomas emocionais/comportamentais manifestados simultaneamente com suposta base genética, tendo como meio de investigação principal o autorrelato dos pacientes* . Esperava-se que, a partir desse *framework*, os biomarcadores seriam descobertos naturalmente ao longo dos anos seguintes. Após meio século de pesquisas, contudo, esse modelo não se mostrou útil na investigação das bases biológicas dos transtornos psiquiátricos, ainda que tenha propiciado avanços em termos de confiabilidade se comparado ao modelo que o antecedeu. Apesar de precário, tal modelo tem fundamento de base genética inequívoca (Fig. 4.1). <sup>3</sup>



**Figura 4.1**

Herdabilidade dos transtornos psiquiátricos.

Fonte: Adaptada de Bienvenu e colaboradores.<sup>3</sup>

O TB é o transtorno psiquiátrico com maior participação de fatores genéticos, ainda que, tomado como fenótipo, seja de difícil identificação, pois apresenta uma ampla gama de manifestações, como mania, depressão, episódios mistos, sintomas psicóticos, alterações cognitivas e comorbidades psiquiátricas. Desde suas primeiras descrições como psicose maníaco-depressiva, suspeitava-se que sua etiologia fosse essencialmente genética, pois quase sempre se identificava grande número de indivíduos acometidos em uma mesma família. Com a evolução da confiabilidade do diagnóstico, descobriu-se outra forte evidência da participação de fatores genéticos: a prevalência do TB é praticamente idêntica em todo o mundo, sendo independente de gênero, escolaridade e etnia. Ademais, não existem evidências indicando flutuações de incidência do transtorno ao longo dos anos. No entanto, ainda não foram encontrados marcadores genéticos específicos para a doença. A falta de resultados positivos fomentou discussões acerca da viabilidade da nosologia psiquiátrica como ponto de partida para a pesquisa de marcadores biológicos. Nesse sentido, o National Institute of Mental Health (NIMH) lançou o *Research Domain Criteria* (RDoC),<sup>4</sup> que consiste na pesquisa de elementos biológicos a partir de referenciais objetivos, como domínios neuropsicológicos, sistemas de processamento social, sistemas regulatórios do ciclo sono-vigília e sistemas de valência positiva/negativa.

Este capítulo tem como objetivos esclarecer a terminologia utilizada pela genética psiquiátrica, descrever os métodos de que a genética psiquiátrica lança mão e discorrer sobre os principais achados em termos de genética (molecular e epidemiológica) no TB, bem como a aplicação prática atual desse conhecimento e suas perspectivas.

## **ESTUDOS DE GENÉTICA PSQUIÁTRICA EPIDEMIOLÓGICA**

Os estudos de genética epidemiológica são conduzidos principalmente com o objetivo de determinar o percentual da participação de fatores genéticos na gênese de uma doença (herdabilidade). A metodologia utilizada baseia-se na comparação das taxas de prevalência do TB entre familiares de sujeitos afetados *versus* não afetados, entre familiares biológicos *versus* não biológicos (de indivíduos bipolares adotados) e entre pares de gêmeos (monozigóticos *versus* dizigóticos), bem como no estudo em populações isoladas. Tais pesquisas têm metodologia bastante consistente com o objetivo proposto, tanto que os resultados obtidos têm sido sistematicamente replicados.

A partir desses trabalhos, é possível afirmar de modo categórico que o risco de TB em determinado sujeito é diretamente proporcional a seu grau de parentesco com um indivíduo diagnosticado com a doença.<sup>5</sup> Assim, as prevalências do TB encontram-se entre 1 e 1,5% (na população em geral), 5 e 10% (entre os parentes de primeiro grau) e 90% (concordância entre pares de gêmeos monozigóticos). Estima-se que a herdabilidade do TB seja próxima de 90%, o que o torna uma das doenças psiquiátricas com maior percentual de participação de fatores genéticos (ver Fig. 4.1). Alguns estudos mostraram que o percentual de herdabilidade é mais elevado em amostras compostas por pacientes bipolares com história de suicídio, início precoce (< 17 anos), comorbidade com transtorno de pânico e boa resposta ao lítio.<sup>6</sup>

Os estudos em populações isoladas, como aqueles do Vale Central (Costa Rica) e Antioquia (Colômbia), são importantes porque facilitam a detecção de variantes genéticas específicas e determinantes fenotípicos. Essas populações isoladas apresentam menos variações genéticas e estão expostas aos mesmos fatores ambientais. Assim, é possível realizar pesquisas de alta qualidade avaliando-se de modo detalhado os fenótipos (e suas variantes

biológicas) com amostras significativamente menores que aquelas dos estudos comuns. Um trabalho recente baseado nessa metodologia identificou vários traços hereditários (temperamento afetivo, variáveis neuropsicológicas, neuroimagem e aspectos clínicos) no TB, entre os quais se destacam a espessura de regiões do córtex pré-frontal e temporal, bem como o volume e a integridade do corpo caloso.<sup>7</sup>

A genética epidemiológica clássica apresenta pelo menos uma importante limitação: a estimativa de herdabilidade diz respeito a populações, portanto, é impossível determiná-la em um indivíduo específico. Com a descoberta de novas técnicas estatísticas e o desenvolvimento da bioinformática, a genética epidemiológica tradicional evoluiu para a genética epidemiológica avançada, que permite explorar como as variantes ambientais interferem na manifestação fenotípica,<sup>8</sup> possibilitando respostas a questões como:

1. os fatores genéticos de determinado transtorno são específicos ou não?
2. fatores genéticos afetam igualmente ambos os gêneros?
3. em que medida fatores genéticos são influenciados por personalidade e domínios neuropsicológicos?
4. fatores genéticos podem modelar o efeito de riscos ambientais – por exemplo, algum fator genético predispõe o indivíduo a se expor a ambientes específicos?
5. os fatores de risco genéticos variam em função do estágio de desenvolvimento do sujeito?
6. fatores históricos de vulto, como grandes catástrofes ambientais e guerras, poderiam moderar os fatores de risco genético a ponto de apontar diferenças entre coortes históricas?
7. para transtornos que apresentam várias etapas e comorbidades, como o TB, qual seria a relação dos fatores de risco para cada uma das fases?

Foram realizados alguns estudos de genética epidemiológica avançada nas dependências químicas, cujos resultados, bastante interessantes, permitiram responder a várias dessas questões fundamentais no manejo clínico dos pacientes bipolares. Em suma, permitem *inferir* correlações e interações genético-ambientais, uma vez que não se conhecem estudos de genética epidemiológica avançada no TB.

## FATORES NÃO GENÉTICOS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO BIPOLAR

Estudos na população em geral indicam que a exposição a situações traumáticas ocorre em até 40% das pessoas ao longo da vida. Embora a gênese do TB seja predominantemente genética, o prognóstico da doença parece ser fortemente influenciado por fatores não genéticos. Um estudo retrospectivo envolvendo 900 pacientes bipolares adultos mostrou que 82% deles apresentavam pelo menos um ponto em uma escala validada para identificar abuso e negligência na infância (Childhood Adversity Score), e 33% da amostra apresentava cinco ou mais pontos, qualificando os traumas entre moderados e severos.<sup>9</sup>

Os principais vieses desses estudos decorrem de sua natureza retrospectiva, ou seja, não são capazes de estabelecer nexos causais. Outros problemas são a dificuldade na diferenciação entre fatores genéticos e não genéticos, bem como as divergências quanto à idade de início do TB. Por exemplo, eventos estressores, como abuso sexual, *bullying* e *maltreatment*, são perpetrados muito frequentemente por familiares de primeiro grau. Além disso, sabe-se que a prevalência de transtornos psiquiátricos graves entre perpetradores é alta. Desse modo, é quase impossível determinar se a psicopatologia foi transmitida pelo trauma em si ou por fatores genéticos comuns entre perpetradores e vítimas.

Um percentual significativo de pacientes com diagnóstico de TB na fase adulta relata considerável psicopatologia durante a infância e/ou adolescência, antes do início formal da doença (primeiro episódio maníaco ou depressivo), como hiperatividade, irritabilidade, *novelty-seeking*, ansiedade social e outros sintomas internalizantes. Tais quadros podem ter dois efeitos: reduzir a resiliência aos eventos traumáticos e aumentar a exposição do indivíduo a tais eventos.

Ademais, os chamados fatores não genéticos são mediados por mecanismos que envolvem a genética em última instância – a epigenética. Estudos clínicos e pré-clínicos mostram que fatores adversos, especialmente aqueles ocorridos antes dos 10 anos de idade, desencadeiam hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHA) e liberação de substâncias pró-inflamatórias como as citocinas, que, por sua vez, estão implicadas no bloqueio da síntese do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).<sup>10-12</sup>



Por fim, haverá uma repercussão negativa em estruturas cerebrais, como redução volumétrica e funcional do córtex pré-frontal e do hipocampo com aumento da ativação da amígdala.<sup>12,13</sup>

Concomitantemente, eventos intracelulares cruciais ocorrem durante desregulação imunológica, ativando mecanismos que promovem a inativação de determinadas porções do DNA por meio da metilação.<sup>14</sup> Alguns pacientes menos resilientes desenvolvem transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), cujo componente fundamental é a revivência mnemônica do(s) evento(s) traumático(s). Assim, eles reexperimentarão a experiência com todo o componente emocional a ela associado, perdurando a disfunção neuroendócrino-imunológica. Tal padrão incrementa a propensão do indivíduo a impulsividade e violência (ou submissão), tornando-o refém de reações automáticas primitivas do tipo luta/fuga. A desconexão frontolímbica decorrente do processo pode ter dois efeitos: incremento da probabilidade de exposição a eventos traumáticos e desregulação afetivo/emocional, tornando a experiência traumática mais grave dos pontos de vista subjetivo e bioquímico. Em suma, em doenças complexas, a relação entre genes/ambiente e fenótipo é do tipo não linear, o que torna sua interpretação bastante complexa.<sup>6</sup>

A maioria das doenças complexas tem o estresse e a exposição a eventos traumáticos como fator etiológico. Desconhecemos fatores não genéticos desse tipo que sejam específicos para cada doença, e os transtornos psiquiátricos não fogem a essa regra. Não temos conhecimento de estudos do tipo correlação ou interação gene-ambiente desenhados para esclarecer essa questão no TB.

## **ESTUDOS DE GENÉTICA PSIQUIÁTRICA MOLECULAR NO TRANSTORNO BIPOLAR**

Os 46 cromossomos humanos (22 pares autossômicos e 2 sexuais) abrigam cerca de 3 bilhões de pares de bases de DNA e 30 mil a 40 mil genes codificadores de proteínas. Apenas 5% do DNA é composto por sequências de codificação proteica, os outros 95% atuam sobretudo como reguladores da expressão gênica. Presume-se que, quanto maior a quantidade de sequências reguladoras em relação ao DNA efetivamente transcrito em proteínas, maior é a complexidade da forma de vida.

Os estudos de genética molecular usados atualmente são baseados em dois tipos diferentes de metodologia: aqueles com genes candidatos (EGCs) e aqueles de sequenciamento genômico global (GWAs). Os primeiros baseiam-se na pesquisa de sequências responsáveis por genes supostamente implicados na gênese dos transtornos psiquiátricos. As primeiras pesquisas foram realizadas em sequências gênicas responsáveis pela transmissão serotoninérgica, noradrenérgica e dopaminérgica. Já os GWAs pesquisam o genoma completo a partir de marcadores conhecidos. Os resultados obtidos são comparados a amostras de indivíduos saudáveis, que não são acometidos pela condição sob análise. Os EGCs perderam importância com o advento dos GWAs, portanto seus resultados não serão apresentados neste capítulo. Recomenda-se a revisão de Craddock e Sklar<sup>5</sup> para aqueles que têm interesse específico no tema.

Como o estudo dos fenótipos correspondentes ao TB e outros transtornos psiquiátricos mostraram resultados pouco consistentes, vários pesquisadores têm incluído nos EGCs e nos GWAs a pesquisa de associações com construtos supostamente menos complexos e identificáveis de modo objetivo, como, por exemplo, testes neuropsicológicos, exames de imagem, alterações no ritmo circadiano, testes de reconhecimento facial, entre outros. Parte-se do pressuposto de que tais elementos seriam fenótipos intermediários, ou seja, seu conjunto compõe “o todo” da síndrome psiquiátrica, e, portanto, cada endofenótipo estaria mais diretamente ligado ao gene (ou genes) alterado(s). (Por exemplo, no estudo da genética do suicídio, buscam-se associações genéticas com impulsividade, agressividade e disfunções executivas – condições geralmente associadas às vítimas.) Entretanto, ao contrário de doenças como diabetes, asma e doença de Alzheimer, a fisiopatologia do TB permanece obscura. Portanto, os candidatos a endofenótipo são propostos de forma relativamente arbitrária. No ano de 2006, Hasler e colaboradores,<sup>15</sup> com base em levantamentos de estudos clínicos, epidemiológicos, neurobiológicos e genéticos, propuseram os seguintes candidatos a endofenótipos: déficits de atenção, prejuízos na aprendizagem verbal e memória, déficits cognitivos após a depleção de triptofano, instabilidade do ritmo circadiano, desregulação nos circuitos de motivação e recompensa, redução volumétrica do cíngulo anterior, alterações na substância branca e sensibilidade a privação do sono. Infelizmente, nenhum dos candidatos a

endofenótipo foi confirmado ao longo dos quase 10 anos desde a publicação do artigo.<sup>16-17</sup>

Partindo do pressuposto de que a resposta ao tratamento teria estreita relação com os mecanismos fisiopatológicos das doenças, alguns estudos buscaram associações de genes com respostas aos tratamentos farmacológicos. O lítio, para muitos a medicação “padrão-ouro” no TB, tem sido amplamente estudado nessa perspectiva. As principais limitações desse tipo de pesquisa se devem a sua natureza retrospectiva; divergências no conceito de remissão e recuperação; impossibilidade de determinar se o suposto efeito positivo do lítio foi apenas consequente à boa adesão ao tratamento; e, por fim, outros fatores cuja natureza seria difícil de discernir como exclusivamente genética – por exemplo, tempo decorrido entre o início do transtorno e a introdução do fármaco e aspectos relacionados ao estadiamento da doença.<sup>18-19</sup>

Na Tabela 4.1, são apresentados os resultados dos principais GWAs. Os *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) mais frequentemente associados ao TB foram o rs1006737 do gene CACNA1C (canal de cálcio, voltagem-dependente, tipo L, subunidade  $\alpha$ -1C), a variante mais comum e replicável associada ao transtorno.<sup>20</sup> No cérebro, o CACNA1C está envolvido no desenvolvimento axonal e da transmissão sináptica. Esse SNP está localizado em uma região intrônica, cujo alelo A (possível fator de risco para o TB) encontra-se presente em 56% dos indivíduos de ascendência africana, em 31% das populações europeias e em apenas 6% dos povos asiáticos. Ou seja, a maioria dos sujeitos que têm tal alelo é saudável. Portanto, a maneira como o rs1006737 poderia influenciar nos processos mórbidos do TB permanece desconhecida. Estudos *post mortem*, com o objetivo de medir a expressão do CACNA1C, apresentaram resultados divergentes.<sup>20</sup> Outros SNPs mais frequentemente replicados são o rs12576775 (localizado no gene que codifica a proteína ODZ4) e o rs1064395 (localizado no gene da NCAN). As associações encontradas têm tamanho de efeito na ordem de 1,1-1,3 (*odds ratio*), ao passo que, em doenças raras, como a de Huntington, a razão de probabilidade é milhares de vezes mais elevada. Assim, como o CACNA1C, ambas as proteínas estão implicadas em processos intracelulares básicos e já foram encontradas em outros transtornos psiquiátricos tão díspares, do ponto de vista fenomenológico, quanto o autismo, a esquizofrenia e o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Ou seja, sugere-se que, em parte, a

vulnerabilidade genética aos transtornos psiquiátricos seja inespecífica. Diagnósticos como o TB, a esquizofrenia e a depressão unipolar recorrente apresentam elevado percentual de hereditariedade compartilhada. <sup>21</sup>

**TABELA 4.1**  
Genes implicados no transtorno bipolar em estudos GWAs

Estudo	População	Casos	Controles	Principais genes com polimorfismos associados	Odds ratio
Baunn	Caucasiana	461/772	563/876	-----	
WTCCC	Caucasiana	1.868	3.000	-----	
Ferreira	Mista	4.387	6.209	CACNA1C, ANK3	
Skalar	Mista	1.461	2.008	-----	
Smith	Mista	1.001 e 345	1.033 e 670	-----	
Hattori	Japonesa	107 e 395	107 e 409	-----	
Djurovic	Norueguesa e islandesa	194 e 435	336 e 10.258	-----	
PGC-BD	Mista	7.481 e 4.496	9.250 e 42.422	CACNA1C ODZ4	1,10 1,07
Smith	Mista	2.191	1434	-----	
Yosifova	Búlgara	188 e 122	376 e 328	-----	
Cichon	Germânica	6.030	31.749	NCAN	
Lee	Chinesa (Han)	1.000 e 409	1.000 e 1.000	-----	
Chen	Metanálise	6.558 e 484	8.187 e 1.823	TRANK 1	
Muhlelsen	Mista	9.747	14.278	ANK3, ODZ4, TRANK1, ADCY2	
XU	Canadense e britânica	950	950	-----	

Fonte: Com base em Shinozaki e Potash<sup>17</sup> e Gershon a Alliey-Rodriguez.<sup>22</sup>

Na última década, os GWAs foram aperfeiçoados de forma a detectar um segundo tipo de variação genética: as *copy number variation* (CNVs), que consistem em extensas microdeleções e/ou microduplicações cromossômicas de comprimento variável (entre 50 mil a vários milhões de pares de bases de DNA). Tais variantes podem ser de dois tipos: mutações já presentes na família do probando e aquelas surgidas pela primeira vez neste (mutações do tipo “de novo”). As CNVs não são grandes o suficiente para que sejam observadas pelo método microscópico de bandas clássicas. Apenas uma pequena microdeleção poderia comprometer a cópia de até 20 genes. As CNVs raras, presentes na razão de 1:1.000-1:10.000 indivíduos, já foram associadas a várias doenças no SNV. <sup>22</sup> Mesmo sendo incomuns, tais CNVs têm tamanho de efeito muito superior ao dos SNPs típicos (Tab. 4.2). No entanto, o percentual de indivíduos com uma CNV “de novo” em qualquer parte do genoma é de 4,5% no TB, 6,1% na esquizofrenia e apenas 0,9% nos controles saudáveis. <sup>23</sup>

**TABELA 4.2**

### CNVs implicados na gênese dos transtornos psiquiátricos

CNVs locus	Tipo	Autismo	Esquizofrenia	TB	Risco combinado
1q21.1	Deleção		7,91%		7,91%
	Duplicação	4,97%	4,50%		9,25%
3q29	Deleção		33,56%		33,56%
7q11.23	Duplicação	16,05%			14,05%
15q11.2	Deleção		2,09%		2,09%
15p11.2-13.1	Deleção	20,73%			20,73%
15q13.3	Deleção	5,42%	8,76%		13,70%
16p11.2	Deleção	5,96%			5,96%
	Duplicação	7,28%	9,45%	4,19%	19,56%
17p12	Deleção		6,60%		6,60%
22q11.21	Deleção	23,06%		26,37%	82,01%
22q11.2	Duplicação	2,07%			2,07%

Fonte: Gershon e Grennan.<sup>25</sup>

## ACONSELHAMENTO GENÉTICO NO TRANSTORNO BIPOLAR

O aconselhamento genético (AG) em psiquiatria ainda é uma prática pouco comum em nossa área. Os conhecimentos advindos da genética psiquiátrica são pouco difundidos nos meios médico e psiquiátrico. O AG é geralmente solicitado quando um ou ambos os genitores apresentam diagnóstico de TB e tem por objetivo: conhecer o risco de conceber uma criança bipolar e os riscos de desestabilização durante a gravidez, pós-parto e estresses relacionados ao cuidado geral de um filho, da infância à idade adulta (acometido ou não pelo transtorno).

O aconselhamento genético baseia-se nos conhecimentos de genética epidemiológica, portanto a estimativa de risco tem pouca precisão no aconselhamento individual. Os genitores e os familiares de primeiro e segundo grau são avaliados para confirmar o diagnóstico e pesquisar fatores associados com maior carga genética do TB, como pesquisa de história familiar de suicídio, ocorrência do primeiro episódio de humor antes dos 17 anos de idade, alta prevalência familiar de outros transtornos psiquiátricos (dependências químicas, transtorno de pânico, depressão unipolar recorrente e, principalmente, esquizofrenia) e idade paterna (REF).

Ainda não existe uma fórmula para calcular o risco por meio da inclusão de todas essas variáveis. Os estudos com TB tipo II são raros, e sugere-se que a carga genética associada a esse transtorno seja substancialmente menor que

aquela do TB tipo I. A Tabela 4.3 apresenta o risco de TB em vários contextos.

Contexto familiar	Risco	Observações
Genitores sem história pessoal e familiar de TB I	1%	Risco é idêntico ao encontrado na população em geral.
Um dos genitores com diagnóstico de TB tipo I	10%	Estudos recentes não comprovaram a hipótese de que o risco de transmissão seja maior quando o pai apresenta TB.
Irmão não gemelar com TB tipo I	10%	O risco é 10 vezes maior que o da população em geral.
Irmão gemelar dizigótico	10-15%	O risco é um pouco maior que o do irmão não gemelar, reforçando a hipótese de fatores congênicos não genéticos, como sofrimento fetal e infecção viral.
Irmão gemelar monozigótico	60-95%	O risco depende de determinadas variantes fenotípicas, como história de suicídio e dependência química.

Recentemente, alguns pesquisadores têm defendido o uso da genética molecular para a estimativa de risco, sobretudo em situações nas quais um casal saudável gera um filho com doença psiquiátrica grave, sem que haja qualquer relato de história familiar. A decisão de ter outro filho deve ser tomada ante a pesquisa de CNVs nos pais e na criança afetada. Alguns tipos de CNVs podem conferir risco de até 82%, que não se restringe apenas ao TB, mas a outras doenças psiquiátricas graves, como o autismo e a esquizofrenia.<sup>22</sup> Caso a CNV seja encontrada apenas na criança afetada, o risco de outro filho ter TB é idêntico ao da população em geral (1%), pois a mutação ocorreu após a formação do embrião.

No entanto, outras hipóteses devem ser consideradas antes de empreender tal investigação, como recusa dos familiares de primeiro e segundo grau para avaliação diagnóstica e falsa presunção de paternidade. A pesquisa de CNVs em embriões é matéria de controvérsia em nosso meio, mas é considerada ética em países onde a decisão de abortamento é escolha da mulher. Atualmente, a pesquisa de SNPs não traz benefícios, porque os poucos descritos até o momento não foram replicados o suficiente. Ademais, mesmo se confirmada a presença de cada um, ou do conjunto deles, isto confere risco individual inferior a 2%.

Os riscos de desestabilização da mulher durante tentativa de gravidez, gestação propriamente dita, parto e pós-parto, bem como em função de estresses associados com a criação de um filho do nascimento à idade adulta, também devem ser considerados na tomada de decisão. Algumas variáveis

têm sido associadas a mau prognóstico, como impulsividade, incapacidade intelectual para tomada da decisão, períodos curtos em eutímia, impossibilidade de se atingir a remissão, ocorrência prévia de episódios mistos e baixo suporte familiar. Contudo, a discussão dessas importantes questões foge ao escopo deste capítulo.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ainda estamos longe da aplicação clínica rotineira da genética molecular no manejo dos transtornos psiquiátricos. A dificuldade para isso reside em vários fatos, como complexidade do cérebro, subjetividade da apresentação dos sintomas e heterogeneidade etiológica dos transtornos psiquiátricos pertencentes ao mesmo grupo. Assim, ficamos reféns de uma questão circular: o maior entrave para a descoberta de fatores genéticos associados aos transtornos mentais é a falta de biomarcadores. Sem definir os fatores genéticos, é pouco provável que descubramos os biomarcadores, e o simples aumento das amostras dos GWAs, na casa de dezena de milhares, dificilmente resolverá o problema.

Espera-se que a pesquisa dos transtornos mentais mude de paradigma, conforme proposto pelo NIMH-RDoC. Nesse novo modelo, o foco da pesquisa biológica seria alterado para domínios objetivos e passíveis de mensuração quantitativa (sistemas regulatórios da vigília, domínios neuropsicológicos, sistemas de valência positiva/negativa e sistemas de processamento social).

Apesar das limitações no que concerne à genética molecular, a genética epidemiológica avançada (interação e correlação entre genes e ambiente) tem observado enorme desenvolvimento, especialmente no que diz respeito às dependências químicas (REF). Não se conhecem estudos sobre o TB utilizando essa metodologia. Com eles, seria possível estimar a herdabilidade em cada etapa da vida (adolescência, gravidez, pós-parto, senescência), quais fatores ambientais seriam mais significativos em cada fase e quais aspectos estariam associados a pior progressão da doença.

Já o campo do aconselhamento recebeu um impulso significativo com a descoberta dos CNVs. A avaliação clínica e genética dos familiares pode tornar a previsão de risco mais eficaz.



Quanto ao tratamento ou cura das doenças a partir de intervenções genéticas, ainda temos um longo caminho a percorrer. Tomando-se como exemplo uma doença mendeliana, como a síndrome de Marfan, cuja causa genética já foi descoberta – mutação do gene que codifica a proteína fibrilina-1, provocando disfunção no tecido conectivo, o que aumenta a vulnerabilidade aos aneurismas aórticos –, descobriu-se recentemente que a losartana (um fármaco disponível no mercado para o tratamento da hipertensão arterial) bloqueia a deformação da fibrilina-1, prevenindo o desenvolvimento de alterações aórticas em modelos animais. Infelizmente, quando testado em humanos, o fármaco não se mostrou eficaz. Em suma, mesmo em doenças cujos mecanismos genéticos mórbidos são conhecidos, ainda estamos longe de um tratamento promissor.<sup>24</sup>

Outro problema surgido recentemente é que alguns estudos mostraram que o genoma leucocitário (células comumente usadas para extrair o DNA) não é representativo do genoma neuronal, que seria repleto de mutações. Se tal hipótese se confirmar, teremos um desafio incomensurável em termos de aplicação da genética molecular na prevenção, no tratamento e no esclarecimento dos mecanismos neurobiológicos associados aos transtornos psiquiátricos.

## GLOSSÁRIO

**DNA (ácido desoxirribonucleico):** produto químico localizado no interior do núcleo celular e que carrega as instruções genéticas para tornar os organismos vivos. O DNA é composto por duas fitas, cada uma, um polímero linear de nucleótidos. Cada nucleótido tem um grupo fosfato ligado por uma ligação fosfoéster a uma pentose (uma molécula de açúcar de cinco carbonos, daí o nome desoxirribose), que, por sua vez, está ligada a uma das quatro bases orgânicas – adenina, guanina, citosina, timina (A, G, C e T).

**Éxon:** porção do gene que codifica em RNAm. Um gene pode ter vários éxons, e alguns deles incluem apenas a sequência codificadora da proteína. Cada éxon corresponde a uma porção de um ou mais tipos de proteínas completas.

**Fenótipo:** características observáveis de um organismo, como, por exemplo, a cor do cabelo, o peso ou a presença ou ausência de uma doença. Traços



fenotípicos não são exclusivamente genéticos.

**GWAs:** estudos de sequenciamento genômico global. Os GWAs têm, aproximadamente, 1 milhão de SNPs distribuídos pelo genoma humano, que são testados para se buscar associação com doenças, utilizando *microarrays* de marcadores. Cada marcador é escolhido porque representa um conjunto idêntico de marcadores, os quais são herdados em conjunto.

**Íntron:** porção da sequência de DNA presente durante a transcrição que é removida durante o processamento em RNA. Nessa porção do DNA, estão contidos importantes processos de regulação gênica.

**Mutação:** alteração estrutural permanente no DNA, com ocorrência menor que 1% na população. Na maioria dos casos, as mudanças do DNA são silenciosas, não causando danos. Caso a mutação resulte em vantagens, ela tem maior probabilidade de passar para as gerações seguintes e ser incorporada ao genoma da espécie. Caso contrário, é eliminada pela seleção natural.

**Polimorfismo:** variação comum na sequência de DNA, com ocorrência maior que 1% na população em geral. Pode ocorrer tanto nos íntrons quanto nos éxons. O mesmo que SNP.

**Resiliência:** capacidade do indivíduo de lidar com problemas, superando obstáculos sem experimentar grande estresse psicológico.

**SNP ( *single nucleotide polymorphism* ):** variações que ocorrem no DNA humano, com frequência de uma a cada mil bases. Um SNP é um par de bases único no genoma em que mais do que um dos quatro pares de bases possíveis são comumente encontrados em populações naturais. Centenas de milhares de SNPs locais estão sendo identificados e mapeados sobre a sequência do genoma, fornecendo o mais denso possível mapa de diferenças genéticas. É pronunciado como “*snip*”.

## REFERÊNCIAS

1. Mayer B, Erdmann J, Schunkert H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. Clin Res Cardiol. 2007;96(1):1-7.
2. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. Am J Psychiatry. 1970;126(7):983-7.

3. Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS. Psychiatric ‘diseases’ versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med.* 2011;41(1):33-40.
4. National Institute of Mental Health (US). Research Domain Criteria (RDoC) [Internet]. [capturado em 20 jun de 2015]. Disponível em: <http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>
5. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet.* 2013;381(9878):1654-62.
6. MacQueen GM, Hajek T, Alda M. The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations. *Mol Psychiatry.* 2005;10(9):811–826.
7. Fears SC, Service SK, Kremeyer B, Araya C, Araya X, Bejarano J, et al. Multisystem component phenotypes of bipolar disorder for genetic investigations of extended pedigrees. *JAMA Psychiatry.* 2014;71:375-87.
8. Kendler KS. Psychiatric genetics: a methodologic critique. *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):3-11.
9. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, et al. Role of childhood adversity in the development of medical comorbidities associated with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;147(1-3):288-94.
10. Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res.* 2007;41(12):979-90.
11. Roceri M, Cirulli F, Pessina C, Peretto P, Racagni G, Riva MA. Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. *Biol Psychiatry.* 2004;55(7):708-14.
12. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):760-9.
13. Gould E, Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry.* 1999;46(11):1472-9.
14. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D’Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004;7(8):847-54.
15. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry.* 2006;60(2):93-105.
16. Iacono WG, Vaidyanathan U, Vrieze SI, Malone SM. Knowns and unknowns for psychophysiological endophenotypes: integration and response to commentaries. *Psychophysiology.* 2014; 51(12):1339-47.
17. Shinozaki G, Potash JB. New developments in the genetics of bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(11):493.
18. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(4):675-92.
19. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord.* 2009;11(5):453-73.
20. Kerner B. Genetics of bipolar disorder. *Appl Clin Genet.* 2014;7:33-42.
21. Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, Perlis RH, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet.* 2013;45(9):984-94.
22. Gershon ES, Alliey-Rodriguez N. New ethical issues for genetic counseling in common mental disorders. *Am J Psychiatry.* 2013;170(9):968-76.
23. Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, Vacic V, Burdick KE, Yoon S, et al. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron.* 2011;72(6):951-63.
24. Insel T (NIHM Director). Director’s Blog [Internet]. [Washington]: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Mental Health. [2009]. Lost in Translation; 2014 [capturado em 20 jun de 2015]. Disponível em: <http://www.nimh.nih.gov/about/director/2014/lost-in-translatio>

[n.shtml](#)

25. Gershon ES, Grennan KS. Genetic and genomic analyses as a basis for new diagnostic nosologies. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17(1):69-78.

**5**



# Fenomenologia e diagnóstico do transtorno bipolar

**Antônio Prates**  
**Mauricio Kunz**

## INTRODUÇÃO

Os transtornos psiquiátricos são primariamente diagnosticados com base em uma cuidadosa avaliação comportamental e de experiências subjetivas, agrupando-se pacientes em categorias diagnósticas de forma a propiciar prognóstico e tratamento adequados.

O transtorno bipolar (TB) é uma doença complexa em todos os seus aspectos: fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

Apesar de estar entre as doenças não comunicáveis mais debilitantes em todo o mundo,<sup>1</sup> sua identificação e seu tratamento ainda são difíceis.<sup>2</sup>

Neste capítulo, serão discutidos os principais aspectos da sintomatologia e as características clínicas do TB, bem como seu diagnóstico, de acordo com a mais recente classificação, o *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5).

## EVOLUÇÃO HISTÓRICA

Os primeiros relatos de quadros sindrômicos de alteração do humor foram feitos pelos antigos gregos, que acreditavam que as doenças mentais e do corpo advinham de desequilíbrios entre fluidos vitais, ou *humores*. De acordo com a teoria dos humores, pensava-se que a depressão era causada por excesso de *bilis negra*, e a mania, por excesso de *bilis amarela*. A palavra “*melancolia*” origina-se da palavra grega utilizada para se designar “*bilis negra*”. Foi Araeteus da Capadócia (séc. I d.C.) quem melhor descreveu as síndromes maníacas e depressivas e, pela primeira vez, associou ambas a um único transtorno, em que se alternavam estados de mania e melancolia. Na metade do século XIX, dois estudiosos franceses, Falret e Baillarger, de forma independente, descreveram um transtorno caracterizado pela alternância entre mania e depressão, o qual foi designado pelo primeiro como *folie circulaire* e pelo segundo como *folie à double forme*. O conceito de Falret diferia daquele de Baillarger, por levar em conta os “intervalos lúcidos” entre as fases.<sup>3</sup>

Foi no início do século XX, no entanto, que Emil Kraepelin apresentou sua definição de *insanidade maníaco-depressiva*. Para se ter ideia da importância do trabalho de Kraepelin, basta perceber que ele influencia a maioria dos sistemas de classificação contemporâneos, além de ser citado em praticamente todos os livros sobre transtornos do humor e transtornos psiquiátricos. Suas descrições foram baseadas na observação de casos e registros de aproximadamente mil pacientes com insanidade maníaco-depressiva. Em seus registros e observações, ele levou em conta diversas características dos pacientes, como dados pessoais (p. ex., idade e profissão) e relativos ao transtorno psiquiátrico (p. ex., etiologia, hereditariedade, idade de início dos sintomas, características clínicas e curso dos sintomas), além de informações adicionais, como observações forenses.<sup>4</sup>

No conceito de Kraepelin da insanidade maníaco-depressiva, pela primeira vez todas as alterações patológicas de humor foram agrupadas em uma única categoria nosológica. Estavam agrupados tanto episódios isolados como recorrentes, casos de depressão e de mania, formas graves com psicose, assim como casos leves, subsindrômicos e características de personalidade. Ele acreditava que todas essas condições eram diferentes expressões de uma mesma patologia subjacente.<sup>5</sup>

Kraepelin trouxe para a psiquiatria um modelo médico, alicerçado estritamente em observações clínicas para descrição de sintomas e evolução

ao longo do tempo. Em pouco tempo, suas ideias alcançaram grande aceitação, contribuindo para uma relativa unificação conceitual da psiquiatria europeia.<sup>4</sup>

O termo *bipolar* foi utilizado pela primeira vez em 1957, por Leonard, e apenas em 1980 o nome *transtorno bipolar* foi adotado pelo DSM, em substituição ao termo *maníaco-depressivo*.<sup>2</sup>

O DSM, uma publicação da American Psychiatric Association, está atualmente em sua quinta edição. Trata-se de um manual com a classificação de todos os transtornos mentais e os respectivos critérios para diagnosticá-los de modo mais confiável. Ao longo de suas edições, alguns aspectos do diagnóstico de TB foram alterados, mas, em grande parte, ele se mantém estável quanto às características clássicas da doença.

## FENOMENOLOGIA E SINTOMAS

### Mania

A síndrome maníaca é componente fundamental para a nosologia do TB. Sua apresentação tem por base as características fenomenológicas descritas por Kraepelin: exaltação do humor, aceleração do pensamento, com fuga de ideias, e aumento da atividade motora. Associados a essa tríade também estão aumento de energia (com diminuição da necessidade de sono), pressão de fala e taquilalia, irritabilidade, paranoia, hipersexualidade e impulsividade. A intensidade, o tipo e a cronicidade desses sintomas determinam a grande subdivisão do diagnóstico entre mania ou hipomania.

Na hipomania, as alterações são mais moderadas e podem ou não resultar em graves problemas para o indivíduo. Em episódios mais intensos, no entanto, comprometem profundamente a vida dos pacientes e de suas famílias.

### Depressão

Os estados depressivos do TB, em contraste direto com os estados maníacos, são geralmente caracterizados por lentificação ou diminuição de quase todos os aspectos de emoção e comportamento: velocidade de pensamento e fala, energia, sexualidade e capacidade de sentir prazer. Assim como nos episódios

maníacos, a gravidade pode variar consideravelmente – de uma discreta lentificação física e mental, com quase nenhuma distorção cognitiva ou da percepção, até quadros de estupor depressivo, com delírios, alucinações e obnubilação da consciência.<sup>4</sup>

A síndrome associada ao TB em nada se diferencia quanto à sintomatologia de outras síndromes depressivas. É a história prévia de um episódio maníaco ou hipomaníaco ao longo da vida que define o quadro depressivo como depressão bipolar.

Uma das razões para a dificuldade em se diagnosticar o TB é o fato de a prevalência de sintomas depressivos ser maior do que a de sintomas maníacos ou hipomaníacos durante o curso da doença, que frequentemente tem início com um episódio depressivo. Além disso, os pacientes tendem a buscar tratamento para os sintomas depressivos com maior frequência do que para os maníacos ou hipomaníacos, que muitas vezes não são sequer reconhecidos.<sup>2</sup>

## **Curso**

Kraepelin afirmava já em 1921 que, para a avaliação adequada de um quadro maníaco-depressivo, era fundamental a avaliação de todo o curso da doença. Ele colocava especial ênfase nas características da “doença maníaco-depressiva”, que mais claramente a diferenciavam da “demência precoce”: curso periódico ou episódico, prognóstico mais benigno e história familiar de quadros homólogos. Hoje, no entanto, com a existência de tratamentos profiláticos, a avaliação do curso “natural” da doença deve levar em consideração os efeitos dificilmente quantificáveis dos tratamentos farmacológicos.

Ainda assim, o TB é uma doença crônica, recidivante, muito incapacitante e com alto grau de prejuízo social. Recentemente, diversos estudos têm evidenciado que uma grande parte dos pacientes com TB apresenta altas taxas de comprometimento cognitivo e funcional mesmo em períodos de remissão prolongados, o que contribui para a morbidade psicossocial associada ao transtorno.<sup>6</sup>

## **Estados mistos**



Estados mistos ocorrem quando sintomas de depressão e de mania estão combinados; representam um aspecto complexo e frequentemente confuso da apresentação do TB. A apresentação sintomática costuma envolver agitação, insônia, desregulação do apetite, aspectos psicóticos e comportamento suicida. A definição e a classificação de sintomas mistos sempre foram um grande foco das discussões acerca do diagnóstico de TB, visto que tanto as descrições clássicas quanto os estudos clínicos mais atuais demonstram que quadros de mania frequentemente apresentam componentes depressivos, e vice-versa.<sup>7</sup>

Em comparação a pacientes bipolares que apresentam episódios maníacos/hipomaníacos ou depressivos puros, a presença de estados mistos está associada a um curso mais grave de doença e a um conjunto de características que inclui idade de início mais precoce, maior frequência de sintomas psicóticos, maior risco de suicídio, maiores taxas de comorbidades e maior tempo até atingir remissão.<sup>8</sup>

## DIAGNÓSTICO

O DSM-5 coloca o TB em um capítulo separado dos demais transtornos do humor: entre os do espectro da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos e depressivos. Tal diferenciação se deu por conta do reconhecimento da doença bipolar como uma ponte entre essas duas classes diagnósticas em termos de sintomatologia, história familiar e genética.<sup>9</sup>

Os diferentes diagnósticos são dados com base nos critérios para episódio maníaco, hipomaníaco e depressivo maior (Quadros 5.1, 5.2 e 5.3).

### QUADRO 5.1 Critérios diagnósticos para episódio maníaco (DSM-5)

A Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária).

B Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável do comportamento habitual:

1. Autoestima inflada ou grandiosidade.
2. Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas 3 horas de sono).
3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.
4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.
5. Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes) conforme relatado ou observado.
6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora (p. ex., atividade sem propósito não dirigida a objetivos).

7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).
- C A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalizações a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou existem características psicóticas.
- D O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento) ou a outra condição médica.
- Nota: Um episódio maníaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento, eletroconvulsoterapia), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um episódio maníaco e, portanto, para um diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.

*Nota* : Os Critérios A-D representam um episódio maníaco. Pelo menos um episódio maníaco na vida é necessário para o diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.

Fonte: American Psychiatric Association.<sup>9</sup>

#### **QUADRO 5.2 Critérios diagnósticos para episódio hipomaniaco (DSM-5)**

- A Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade ou energia, com duração mínima de quatro dias consecutivos e presente na maior parte do dia, quase todos os dias.
- B Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) persistem, representam uma mudança notável em relação ao comportamento habitual e estão presentes em grau significativo:
1. Autoestima inflada ou grandiosidade.
  2. Redução da necessidade de sono (p.ex., sente-se descansado com apenas 3 horas de sono).
  3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.
  4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.
  5. Distratibilidade (p. ex., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.
  6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora.
  7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).
- C O episódio está associado a uma mudança clara no funcionamento que não é característica do indivíduo quando assintomático.
- D A perturbação do humor e a mudança no funcionamento são observáveis por outras pessoas.
- E O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização. Existindo características psicóticas, por definição, o episódio é maníaco.
- F O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento).
- Nota: Um episódio hipomaniaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento, eletroconvulsoterapia), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um episódio hipomaniaco. Recomenda-se, porém, cautela para que 1 ou 2 sintomas (principalmente aumento da irritabilidade, nervosismo ou agitação após uso de antidepressivo) não sejam considerados suficientes para o diagnóstico de episódio hipomaniaco nem necessariamente indicativos de uma diátese bipolar.

*Nota* : Os Critérios A-F representam um episódio hipomaniaco. Esses episódios são comuns no transtorno bipolar tipo I, embora não sejam necessários para o diagnóstico desse transtorno.

Fonte: American Psychiatric Association.<sup>9</sup>

#### **QUADRO 5.3 Critérios diagnósticos para episódio depressivo maior (DSM-5)**

- A Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer. Nota: Não incluir sintomas que sejam claramente atribuíveis a outra condição médica.
1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio ou sem esperança) ou por observação feita por outra pessoa (p. ex., parece choroso). (Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.)
  2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (conforme indicado por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa).

3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., mudança de mais de 5% do peso corporal em um mês) ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias. (Nota: Em crianças, considerar o insucesso em obter o ganho de peso esperado.)
4. Insônia ou hipersonia quase diária.
5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observável por outras pessoas; não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente).
8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa).
9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

B Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

C O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

*Nota* : Os Critérios A-C representam um episódio depressivo maior. Esse tipo de episódio é comum no transtorno bipolar tipo I, embora não seja necessário para o diagnóstico desse transtorno.

Fonte: American Psychiatric Association.<sup>9</sup>

Os diagnósticos atualmente inclusos no DSM-5 para TB são listados a seguir:

## **Transtorno bipolar tipo I**

História de pelo menos um episódio maníaco. Frequentemente, há também história de episódio depressivo maior; no entanto, este não é necessário para o diagnóstico.

## **Transtorno bipolar tipo II**

História de pelo menos um episódio hipomaníaco e um episódio depressivo maior. Nunca houve um episódio maníaco ao longo do curso da doença.

## **Transtorno ciclotímico**

História de vários períodos com sintomas hipomaníacos e vários períodos com sintomas depressivos que não satisfazem os critérios para episódio hipomaníaco ou episódio depressivo maior. Tais oscilações devem estar presentes por pelo menos metade do tempo ao longo de um período de dois ou mais anos.

## **Transtorno bipolar induzido por substância/medicamento**

Os sintomas de humor desenvolveram-se durante ou logo depois de intoxicação ou abstinência de substância ou, ainda, após exposição a medicamento. A Tabela 5.1 apresenta uma lista de substâncias e medicamentos que podem causar sintomas maníacos.

## Transtorno bipolar devido a outra condição médica

Os sintomas de humor são consequência fisiopatológica direta de outra condição médica. A Tabela 5.1 apresenta uma lista de condições médicas que podem causar sintomas maníacos.

**TABELA 5.1**

Condições e substâncias que podem causar sintomas maníacos

Condições clínicas	Medicações	Drogas de abuso
Doença cerebrovascular	Antidepressivos	Álcool
Doença de Cushing	Baclofeno	Anfetaminas
Demência	Bromocriptina	<i>Bath salts</i>
Encefalite herpética	Captopril	Cocaína
HIV/aids	Cimetidina	Alucinógenos (incluindo fenciclidina)
Hipertireoidismo	Dissulfiram	Opioides
Esclerose múltipla	Hidralazina	
Neurosífilis	Interferon	
Deficiência nutricional (B12, folato...)	Isoniazida	
Convulsões	Psicoestimulantes	
Lúpus eritematoso sistêmico	Corticoides	
Doença de Wilson		

Fonte : Adaptada de Brenner e Shyn. <sup>10</sup>

## Outro transtorno bipolar e transtorno relacionado especificado

Sintomas de humor característicos do TB causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo funcional, mas não satisfazem todos os critérios para qualquer outra doença na classe diagnóstica de TB. Esse diagnóstico é utilizado quando o clínico opta por comunicar a razão específica pela qual a apresentação não satisfaz os critérios.

## Outro transtorno bipolar e transtorno relacionado não especificado

Igual à categoria anterior, exceto pelo fato de que, nesta, a razão específica pela qual a apresentação não satisfaz os critérios não é explicitada, pois não

há informações suficientes para um diagnóstico mais específico.

## REFERÊNCIAS

1. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS, et al. Grand challenges in global mental health. *Nature*. 2011;475(7354):27-30.
2. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 2013;381(9878):1663-71.
3. Del Porto JA. Evolução do conceito e controvérsias atuais sobre o transtorno bipolar do humor. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2004;26 Suppl 3:3-6.
4. Goodwin F K, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
5. Zivanovic O, Nedic A. Kraepelin's concept of manic-depressive insanity: one hundred years later. *J Affect Disord*. 2012;137(1-3):15-24.
6. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargél AA, Kunz M, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(6):667-75.
7. Malhi GS. Diagnosis of bipolar disorder: who is in a mixed state? *Lancet*. 2013;381(9878):1599-600.
8. Shim IH, Woo YS, Bahk WM. Prevalence rates and clinical implications of bipolar disorder "with mixed features" as defined by DSM-5. *J Affect Disord*. 2015;173:120-5.
9. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
10. Brenner CJ, Shyn SI. Diagnosis and management of bipolar disorder in primary care: a DSM-5 update. *Med Clin North Am*. 2014;98(5):1025-48.

6



# Neuroimagem no transtorno bipolar

**Marsal Sanches**

**Jair C. Soares**

## INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) corresponde a uma das mais prevalentes e potencialmente graves doenças mentais.<sup>1</sup> Os pacientes com o transtorno estão sujeitos a alto grau de sofrimento psíquico e importante impacto funcional, além de elevadas taxas de suicídio.<sup>2</sup>

A fisiopatologia do TB é complexa e inclui fatores biológicos e ambientais, de acordo com o modelo “estresse-diátese”. As últimas duas décadas foram caracterizadas por incontáveis avanços no entendimento das bases biológicas do transtorno, as quais parecem incluir fatores genéticos, anormalidades envolvendo neurotransmissores, processos sistêmicos – como atividade inflamatória – e alterações hormonais. Considerando-se que circuitos cerebrais parecem estar diretamente envolvidos na modulação de emoções, pode-se aventar a hipótese de que anormalidades nesses circuitos, sejam anatômicas, sejam funcionais, são a via final comum de expressão dos diferentes fatores biológicos citados.<sup>3,4</sup>

Nesse sentido, estudos de neuroimagem têm fornecido importantes contribuições para um melhor entendimento do TB sob uma perspectiva fisiopatológica. Este capítulo tem como principal foco fornecer uma análise crítica da atual evidência desses estudos. Primeiro, as diferentes técnicas de neuroimagem são brevemente descritas. Em seguida, os principais achados de

neuroimagem no TB são discutidos. Por fim, questões contemporâneas relacionadas ao estudo da neuroimagem no transtorno são abordadas, incluindo possíveis implicações clínicas de tais pesquisas.

## **GENERALIDADES E ASPECTOS HISTÓRICOS DA NEUROIMAGEM EM PSIQUIATRIA**

A possibilidade de se obter imagens do cérebro de pacientes com transtornos mentais foi sempre vista com grande interesse por psiquiatras, neurocientistas e neurologistas.<sup>5</sup> Os primeiros estudos com esse recurso utilizaram técnicas bastante primitivas, como a pneumoencefalografia. Entretanto, do ponto de vista histórico, a era da neuroimagem em psiquiatria somente foi inaugurada após o advento da tomografia axial computadorizada, criada por Hounsfield, em 1971. De forma resumida, a tomografia utiliza o princípio de que diferentes tecidos biológicos, quando expostos a raios gama a partir de ângulos distintos, exibem diferentes coeficientes de atenuação, os quais são captados e reconstruídos de forma computadorizada para gerar uma imagem.<sup>5</sup> Em função de sua precisão e seu caráter não invasivo, a tomografia rapidamente cresceu em popularidade, e, em 1976, Johnstone publicou os resultados do primeiro estudo de tomografia cerebral em pacientes com esquizofrenia.<sup>6</sup> Esse trabalho, que revelou aumento de ventrículos laterais em comparação a controles, representa o marco inicial da moderna era de neuroimagem em psiquiatria.

A criação da tomografia computadorizada abriu caminho para a idealização de outra técnica estrutural, hoje bastante difundida: a ressonância magnética nuclear (RMN). Esta se baseia na propriedade do núcleo dos átomos de hidrogênio de produzir um sinal na forma de um pequeno campo magnético, o qual é captado por um *coil* e utilizado na reconstrução de imagens cerebrais.<sup>7</sup> A RMN proporciona um nível de resolução maior que a tomografia computadorizada e, por não envolver exposição a radiação, permite a realização de estudos seriados.<sup>7</sup> Essa abordagem é atualmente considerada a ferramenta de escolha para pesquisas de neuroimagem estrutural em psiquiatria. Conforme discutido na próxima seção deste capítulo, um grande número de trabalhos utilizou RMN na avaliação de pacientes com TB, proporcionando importantes contribuições para melhorar nosso entendimento dessa condição.



Apesar de sua importância, a neuroimagem estrutural mostra algumas limitações em relação ao seu alcance. As técnicas de neuroimagem funcional aprimoram nosso entendimento do funcionamento do cérebro de pacientes com TB, indo além das alterações anatômicas identificadas por meio da neuroimagem estrutural. Por exemplo, a abordagem denominada ressonância magnética funcional (RMf) utiliza o mesmo princípio da RMN para determinar padrões de ativação cerebral. De forma bastante sucinta, a RMf baseia-se no princípio de que a ativação de certas regiões cerebrais está associada com variações no fluxo sanguíneo e no consumo de oxigênio das áreas em questão, as quais resultam em diferentes tipos de sinal de RMN. Muitos estudos com RMf envolvem a realização de atividades cognitivas durante a obtenção das imagens, enquanto outros baseiam-se na obtenção de padrões de ativação cerebral não associados com uma tarefa específica (*resting state*).<sup>5,8</sup> Estudos similares podem ser realizados com a utilização de radionuclídeos, átomos capazes de emitir um estímulo radioativo enquanto inseridos no corpo humano. Determinadas moléculas de interesse podem ser marcadas com esse recurso, originando os chamados *radiotracedores*.<sup>7</sup> Estes são administrados aos pacientes, e um *coil* capta a radiação emitida em diferentes regiões cerebrais, permitindo a reconstrução de imagens que traduzem diferenças no consumo de glicose ou fluxo sanguíneo cerebral. Duas técnicas são baseadas nesse princípio: a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia por emissão de fóton único (SPECT).

Por fim, a ressonância magnética com espectroscopia utiliza o mesmo princípio básico da RMN para a quantificação de diferentes metabólitos no cérebro humano.<sup>7</sup> Na abordagem mais comumente utilizada (ressonância magnética com espectroscopia de prótons), vários metabólitos podem ser medidos, como o N-acetilaspártato (um marcador de viabilidade neuronal), o mio-inositol, um segundo mensageiro, e o glutamato, o mais abundante neurotransmissor excitatório no cérebro humano.<sup>9</sup> Em uma diferente abordagem, chamada ressonância magnética com espectroscopia de fósforo, podem ser obtidas medidas cerebrais de adenosina trifosfato (ATP), fosfocreatina, fosfomonoésteres e fosfodiésteres.<sup>10</sup>

## **SUMÁRIO DOS PRINCIPAIS ACHADOS DE NEUROIMAGEM NO TRANSTORNO BIPOLAR**

## Neuroimagem estrutural

Os primeiros estudos de neuroimagem estrutural envolvendo pacientes com TB datam do início da década de 1980. Utilizando sobretudo a tomografia computadorizada, esses trabalhos apresentavam diversas questões metodológicas, bem como limitações inerentes à técnica em questão. Essas deficiências foram parcialmente superadas com o advento da ressonância magnética.<sup>3</sup>

Ainda assim, resultados de estudos de neuroimagem estrutural no TB mostram grande variabilidade. Por exemplo, aumento do volume da amígdala é um achado bastante reproduzido naqueles trabalhos que utilizam ressonância magnética, mas uma recente metanálise não encontrou diferenças entre pacientes bipolares e controles em relação ao volume dessa estrutura.<sup>11, 12</sup> Diferentes estudos de neuroimagem no TB apontam para alterações no volume do lobo temporal, dos gânglios da base, do cerebelo, do giro do cíngulo e de determinadas regiões do lobo frontal, como o córtex pré-frontal subgenual e a porção anterior do giro do cíngulo.<sup>11, 14</sup> Reduções no volume do corpo caloso e aumento no do terceiro ventrículo e dos ventrículos laterais também parecem ser consistentemente encontrados em pacientes bipolares.<sup>11, 13, 14</sup>

Além disso, uma nova técnica, chamada *diffusion tensor imaging* (DTI), permite a avaliação da integridade de tratos e feixes de substância branca cerebral. Estudos recentes que utilizam essa técnica apontam para possível destruição axonal ou diminuição na mielinização da substância branca envolvida na conexão dos lobos frontais com os lobos parietais e temporais em pacientes com TB.<sup>15</sup>

A grande variabilidade de achados estruturais em indivíduos bipolares parece resultar de diversos fatores. Diferentes técnicas podem ser utilizadas na mensuração dos volumes de estruturas cerebrais, o que dificulta a comparação de resultados.<sup>3, 11</sup> Diferenças em relação ao perfil dos pacientes inclusos nas diversas pesquisas também são extremamente comuns e envolvem fatores como o subtipo de TB, o estado de humor dos sujeitos, outras características clínicas (como a presença de sintomas psicóticos) e aspectos relacionados a tratamento (pacientes medicados vs. não medicados). Todos esses fatores podem afetar o volume de estruturas cerebrais, contribuindo para a heterogeneidade dos achados.

## Neuroimagem funcional

Técnicas funcionais são capazes de fornecer informações mais dinâmicas sobre o processamento de emoções em pacientes com TB. Considerando-se as flutuações de humor inerentes ao transtorno, essas técnicas podem auxiliar na identificação de padrões de ativação cerebral associados com diferentes estados de humor.

Estudos preliminares com PET apontaram diminuições globais no metabolismo cerebral em pacientes bipolares durante episódios depressivos em comparação a sujeitos em mania ou eutímicos.<sup>4</sup> Entretanto, esses resultados não foram consistentemente replicados. O mesmo se aplica a assimetrias inter-hemisféricas envolvendo o metabolismo de glicose e fluxo sanguíneo (lateralidade), consideradas no passado como altamente sugestivas de transtornos do humor. Em contrapartida, diminuição no metabolismo de glicose e/ou fluxo sanguíneo nos lobos frontais parece ser um achado frequente em estudos funcionais envolvendo pacientes com TB.<sup>4</sup> Estudos sugerem que indivíduos bipolares deprimidos mostram reduções na ativação de áreas como o córtex pré-frontal subgenual, o tálamo, estruturas mediais do lobo temporal e os gânglios da base. Pacientes em mania, por sua vez, parecem exibir aumento de atividade metabólica nos gânglios da base, na porção dorsal do giro do cíngulo, no lobo temporal, na amígdala e no *nucleus accumbens*, mas diminuição da atividade metabólica no córtex pré-frontal dorsolateral.<sup>4,13,14,16</sup> Em outras palavras, os achados em questão sugerem que, durante a fase depressiva, pacientes com TB mostram reduzida ativação em áreas envolvidas no processamento de emoções, enquanto, na fase maníaca, a atividade neuronal encontra-se diminuída em algumas áreas e aumentada em outras. Isso sugere perda da atividade regulatória de determinadas áreas cerebrais sobre outras em pacientes bipolares em mania.<sup>14</sup>

## Neuroimagem neuroquímica

Vários estudos utilizando ressonância magnética com espectroscopia de prótons foram realizados com pacientes bipolares. O n-acetilaspártato (NAA) parece estar diminuído em diferentes áreas cerebrais desses indivíduos, incluindo o córtex pré-frontal dorsolateral, a porção anterior do giro do cíngulo e o hipocampo.<sup>17</sup> Similarmente, valores reduzidos de mio-inositol

foram encontrados no lobo frontal, no giro do cíngulo e nos gânglios da base de pacientes bipolares.<sup>18</sup> Essas alterações parecem ser independentes do estado de humor e sujeitas a influência do tratamento com estabilizadores do humor, especialmente lítio. Por último, aumentos nos níveis de glutamato foram encontrados em diversas regiões cerebrais em indivíduos com TB.<sup>19,20</sup>

Além disso, pesquisas utilizando espectroscopia de fósforo apontam para disfunções anabólicas e catabólicas nesses pacientes, as quais parecem estar, em parte, relacionadas ao estado de humor que eles exibem.<sup>21</sup> Por exemplo, em um estudo, indivíduos com o tipo II do transtorno exibiram aumento nos níveis de fosfomonoésteres durante as fases de depressão e hipomania, enquanto pacientes eutímicos mostraram níveis similares aos de controles saudáveis.<sup>22</sup>

## **QUESTÕES CONTEMPORÂNEAS NA NEUROIMAGEM DO TRANSTORNO BIPOLAR**

### **Especificidade e significância fisiopatológica dos principais achados**

Apesar da grande variabilidade dos achados de neuroimagem no TB, a evidência atualmente disponível aponta para disfunções fronto-límbicas em pacientes bipolares, as quais parecem envolver dois diferentes circuitos cerebrais:<sup>3,14</sup>

1. Alterações no circuito que envolve a porção anterior do giro do cíngulo, a amígdala, os gânglios da base e a ínsula. Disfunções nesse circuito seriam responsáveis pelas anomalias no processamento emocional desses pacientes, com conseqüente alternância de períodos de mania e depressão.
2. Disfunções no circuito que envolve os gânglios da base, o córtex pré-frontal dorsolateral, o hipocampo e o córtex pré-frontal ventral. Estas estariam relacionadas a diferentes alterações neuropsicológicas observadas em pacientes bipolares, as quais podem ser acentuadas durante as fases agudas da doença, mas parecem estar presentes mesmo durante estados de eutímia.

É interessante notar que, embora o TB compartilhe diversas características clínicas com a depressão unipolar, estudos de neuroimagem suportam a

hipótese de que ambas as condições são biologicamente distintas. Embora pacientes unipolares e bipolares pareçam exibir disfunções no lobo frontal, os padrões de alterações nas estruturas límbicas são diferentes. Por exemplo, um dos mais consistentes achados na depressão unipolar, a redução do volume do hipocampo, não parece estar presente em pacientes com TB;<sup>3,23</sup> em contrapartida, aumento do volume da amígdala é um achado frequente entre estes, mas não entre aqueles com depressão unipolar.<sup>3,23</sup>

Adicionalmente, estudos de neuroimagem mostram limitações no que se refere à natureza dos achados em questão. Por exemplo, a redução do volume de determinada estrutura cerebral pode ser produzida por disfunções nos processos de neurodesenvolvimento, ainda no período intrauterino, ou resultar de degenerações neuronais associadas com o curso do TB.<sup>24</sup> As tentativas de correlacionar achados de neuroimagem com alterações neuropatológicas permanecem limitadas, dado o pequeno número de estudos neuropatológicos no TB.<sup>25,26</sup>

Por fim, como discutido na seção anterior, estudos de neuroimagem no TB esbarram em uma série de questões metodológicas – algumas das quais inerentes às diferentes técnicas de neuroimagem disponíveis, outras relacionadas à natureza cíclica do transtorno, com diferentes padrões de achados associados com as diversas fases da doença. Ademais, diversos medicamentos comumente utilizados podem impactar o resultado de diferentes achados de neuroimagem.<sup>27,28</sup> O lítio, um dos medicamentos mais usados no tratamento do TB, parece exibir efeitos neurotróficos e pode neutralizar diminuições nos níveis de NAA no córtex pré-frontal dorsolateral dos pacientes. Os antipsicóticos, por sua vez, podem produzir aumentos no volume dos gânglios da base. Esses fatores dificultam a comparação de resultados obtidos por diferentes grupos, os quais com frequência utilizam critérios de inclusão distintos.

Uma das críticas mais frequentes aos estudos de neuroimagem em psiquiatria, incluindo aqueles que envolvem pacientes com TB, diz respeito a limitações em termos de aplicações práticas. Em outras palavras, a despeito das importantes contribuições fornecidas por essas pesquisas para um melhor entendimento da fisiopatologia do TB, seu impacto na prática clínica diária é ainda pequeno. Entretanto, conforme discutido nas seções a seguir, pesquisas mais recentes têm focado especificamente o potencial papel das técnicas de neuroimagem no diagnóstico e no tratamento do transtorno.<sup>29,30</sup>

## **Neuroimagem como ferramenta diagnóstica**

Estudos recentes têm analisado a utilização de algoritmos computadorizados na identificação de pacientes com TB a partir de achados de neuroimagem.<sup>31-33</sup> Normalmente, esses trabalhos são baseados em amostras de pacientes e controles, os quais são comparados em relação a achados de neuroimagem, de acordo com determinada técnica de escolha (estrutural, neuroquímica ou funcional). Em seguida, os resultados são introduzidos em um modelo matemático, buscando-se a identificação de padrões de achados capazes de auxiliar na discriminação de pacientes e controles com certo grau de precisão.

Tais estudos encontram-se ainda em fase preliminar, e não é claro se o poder discriminatório dos algoritmos em questão é necessariamente mantido em condições não controladas, como acontece na prática clínica diária. Abordagens similares alternativas buscam a inclusão de diferentes tipos de avaliação no modelo matemático, combinando achados de neuroimagem, resultados de avaliação neuropsicológica e informações genéticas.

Críticas à utilização da neuroimagem para fins diagnósticos em psiquiatria relacionam-se principalmente à ideia errônea de que o diagnóstico computadorizado substituiria a cuidadosa entrevista psiquiátrica, com a formulação diagnóstica passando a ser efetuada de forma mecânica. Ainda que a anamnese e o exame do estado mental permaneçam sendo as pedras angulares do diagnóstico psiquiátrico, as técnicas de neuroimagem podem ter algum valor na identificação de casos dúbios, considerando-se a grande variação na apresentação clínica do TB e as altas taxas de erro no diagnóstico dessa condição.

## **Neuroimagem e preditores de resposta terapêutica**

Uma grande proporção de pacientes com TB mostra resposta bastante modesta aos tratamentos atualmente disponíveis. Muitas vezes, diversas abordagens terapêuticas são testadas na esperança de se identificar o agente mais apropriado para o indivíduo em questão. Sob esse ponto de vista, a caracterização de achados de neuroimagem capazes de antecipar a resposta (ou sua ausência) a determinados tratamentos é bastante atraente.<sup>34</sup>



Alguns estudos prospectivos têm focado esse tópico, mas os resultados em geral ainda são escassos. Por exemplo, em um trabalho recente, diminuições nos níveis de glutamato e glutamina no córtex ventrolateral de adolescentes com TB em fase de mania ou estados mistos foram consideradas um preditor de resposta ao tratamento com ácido valproico.<sup>35</sup>

## **Prevenção do transtorno bipolar: uma possibilidade?**

Endofenótipos podem ser definidos como padrões de achados neurobiológicos encontrados não apenas em pacientes com determinado transtorno mental como também em indivíduos saudáveis com alto risco genético para a doença em questão.<sup>36</sup> Em outras palavras, esses achados em indivíduos normais (não afetados) podem ser considerados fatores de vulnerabilidade para tal transtorno.

Hipoteticamente, esses fatores de vulnerabilidade, uma vez bem caracterizados, podem ser usados para a identificação de indivíduos com propensão ao TB, mas que ainda não manifestaram o transtorno, o que possibilitaria a instauração de medidas preventivas.

Estudos de neuroimagem que envolvem populações de alto risco genético para o TB são a abordagem de escolha para a identificação desses marcadores, como filhos e irmãos de pacientes bipolares. Um pequeno número de trabalhos ocupou-se dessa questão. Apesar de a evidência disponível ser bastante limitada, os resultados dessas pesquisas sugerem que tais indivíduos apresentam diminuição do volume de diversas áreas cerebrais, como os gânglios da base, a porção anterior do giro do cíngulo e a ínsula.<sup>37</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A evidência implicada nos estudos de neuroimagem do TB tem aumentado de forma exponencial ao longo da última década. Ainda assim, muitas questões permanecem não respondidas no que tange às bases neurobiológicas desse transtorno. Ademais, pesquisas que envolvem a utilização de técnicas de neuroimagem na prática clínica, embora atraentes e de grande interesse, encontram-se ainda em sua infância. É de se esperar que, nos próximos anos, o interesse em estudos de neuroimagem no TB continue a aumentar, com a

possibilidade de integração de tais trabalhos com outras formas de investigação fisiopatológica, como, por exemplo, pesquisas genéticas.

## REFERÊNCIAS

1. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
2. Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry*. 1993;150(5):720-7.
3. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders: review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*. 1997;41(1):86-106.
4. Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res*. 1997;31(4):393-432.
5. Sanches M, Brambilla P, Soares JC. The role of imaging techniques in the development and clinical use of psychotropic drugs. In: López-Muñoz F, Alamo C, editors. *Historia de La Psicofarmacología*. Barcelona: Editorial Medica Panamericana; 2006. p. 479-94.
6. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*. 1976;2(7992):924-6.
7. Sassi R, Soares JC. Brain imaging methods in neuropsychiatry. In: Soares JC, editor. *Brain imaging in affective disorders*. New York: Marcel Dekker, Inc; 2003. p. 1-17.
8. Vargas C, López-Jaramillo C, Vieta E. A systematic literature review of resting state network: functional MRI in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;150(3):727-35.
9. Stanley JA. In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders. *Can J Psychiatry*. 2002;47(4):315-26.
10. Arias-Mendoza F, Brown TR. In vivo measurement of phosphorous markers of disease. *Dis Markers*. 2003-2004;19(2-3):49-68.
11. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2005;28(2):443-67.
12. Hajek T, Kopecek M, Kozeny J, Gunde E, Alda M, Hoschl C. Amygdala volumes in mood disorders: meta-analysis of magnetic resonance volumetry studies. *J Affect Disord*. 2009;115(3):395-410.
13. Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, Cecil DM, Sax KW. Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000;2(3 Pt 1):148-64.
14. Keener MT, Phillips ML. Neuroimaging in bipolar disorder: a critical review of current findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(6):512-20.
15. Matsuo K, Sanches M, Brambilla P, Soares JC. Structural brain abnormalities in bipolar disorder. In: Strakowski JM, editor. *The bipolar brain: integrating neuroimaging and genetics*. New York: Oxford University Press; 2012. p 17-52.
16. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997;386(6627):824-7.
17. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: a systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(6):969-95.
18. Silverstone PH, McGrath BM, Kim H. Bipolar disorder and myo-inositol: a review of the magnetic resonance spectroscopy findings. *Bipolar Disord*. 2005;7(1):1-10.



19. Jun C, Choi Y, Lim SM, Bae S, Hong YS, Kim JE, et al. Disturbance of the glutamatergic system in mood disorders. *Exp Neurobiol*. 2014;23(1):28-35.
20. Gigante AD, Bond DJ, Lafer B, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2012;14(5):478-87.
21. Stork C, Renshaw PF. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Mol Psychiatry*. 2005;10(10):900-19.
22. Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T. Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord*. 1994;31(2):125-33.
23. Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord*. 2002;4(2):80-8.
24. Sanches M, Keshavan MS, Brambilla P, Soares JC. Neurodevelopmental basis of bipolar disorder: a critical appraisal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(7):1617-27.
25. Vawter MP, Freed WJ, Kleinman JE. Neuropathology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;48(6):486-504.
26. Frey BN, Fonseca MM, Machado-Vieira R, Soares JC, Kapczinski F. Neuropathological and neurochemical abnormalities in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(3):180-8.
27. Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM, Phillips ML. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar Disord*. 2012;14(4):375-410.
28. Phillips ML, Travis MJ, Fagiolini A, Kupfer DJ. Medication effects in neuroimaging studies of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2008;165(3):313-20.
29. Konarski JZ, McIntyre RS, Soczynska JK, Kennedy SH. Neuroimaging approaches in mood disorders: technique and clinical implications. *Ann Clin Psychiatry*. 2007;19(4):265-77.
30. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 2013;381(9878):1663-71.
31. Chen Y, Storrs J, Tan L, Mazlack LJ, Lee JH, Lu LJ. Detecting brain structural changes as biomarker from magnetic resonance images using a local feature based SVM approach. *J Neurosci Methods*. 2014;221:22-31.
32. Schnack HG, Nieuwenhuis M, van Haren NE, Abramovic L, Scheewe TW, Brouwer RM, et al. Can structural MRI aid in clinical classification? A machine learning study in two independent samples of patients with schizophrenia, bipolar disorder and healthy subjects. *Neuroimage*. 2014;84:299-306.
33. Rocha-Rego V, Jogia J, Marquand AF, Mourao-Miranda J, Simmons A, Frangou S. Examination of the predictive value of structural magnetic resonance scans in bipolar disorder: a pattern classification approach. *Psychol Med*. 2014;44(3):519-32.
34. Soares JC. Can brain-imaging studies provide a 'mood stabilizer signature? *Mol Psychiatry*. 2002;7 Suppl 1:S64-70.
35. Strawn JR, Patel NC, Chu WJ, Lee JH, Adler CM, Kim MJ, et al. Glutamatergic effects of divalproex in adolescents with mania: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(6):642-51.
36. McDonald C, Bullmore ET, Sham PC, Chitnis X, Wickham H, Bramon E, et al. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(10):974-84.
37. Nery FG, Monkul ES, Lafer B. Gray matter abnormalities as brain structural vulnerability factors for bipolar disorder: a review of neuroimaging studies of individuals at high genetic risk for bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47(12):1124-35.

7



# Neuropsicologia do transtorno bipolar em adultos

**Thales Vianna Coutinho**  
**Isabela Maria Magalhães Lima**  
**Fernando Silva Neves**  
**Leandro F. Malloy-Diniz**

## INTRODUÇÃO

A atenção dada às alterações cognitivas primárias em pacientes acometidos pelo transtorno bipolar (TB) é recente, se as compararmos àquelas tradicionalmente investigadas e descritas em outras patologias, como a esquizofrenia. De fato, durante décadas, desde as descrições iniciais da fenomenologia da psicose maníaco-depressiva, feitas por Kraepelin, havia uma tendência, em psiquiatria, a considerar os déficits cognitivos desses pacientes como secundários às crises de mania ou depressão. Recentemente, sabemos que os déficits cognitivos em indivíduos bipolares são primários, persistem na eutímia e são responsáveis por diversos desfechos disfuncionais em tarefas do dia a dia.<sup>1</sup>

Mas por que considerar como primárias as alterações cognitivas descritas em pacientes bipolares? Do ponto de vista da psicopatologia evolucionista,<sup>2</sup> pode-se considerar que algumas das características fenomenológicas presentes no TB consistam na exacerbação de traços outrora adaptativos. Por exemplo, Akiskal e Akiskal<sup>3</sup> argumentam que o TB pode envolver uma

supervalorização de mecanismos que foram funcionais ao longo de nossa evolução, como, por exemplo, a busca por novidades/impulsividade, que teria contribuído para melhores exploração do ambiente, conquista de parceiros e até mesmo habilidade para liderar.

Do ponto de vista clínico, compreender as alterações cognitivas em pacientes bipolares é fundamental, uma vez que déficits neuropsicológicos comprometem sobremaneira aspectos importantes do dia a dia, como adesão às prescrições, capacidade laboral e relacionamentos pessoais.<sup>1</sup>

Este capítulo apresenta uma síntese de achados recentes sobre alterações cognitivas em pacientes bipolares, explorando também seu potencial substrato biológico.

## **ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS EM PACIENTES BIPOLARES**

Se as alterações cognitivas em pacientes com TB são primárias, é fundamental esclarecer quais são seus substratos biológicos. Isso é crucial para compreendermos a sintomatologia desse grupo clínico, bem como para desenvolver intervenções farmacológicas e psicológicas cada vez mais específicas e eficazes.

Do ponto de vista neuropsicológico, muita atenção tem sido dada às alterações na circuitaria frontoestriatal desses pacientes.<sup>4,5</sup> Tais alterações podem refletir-se em déficits no gerenciamento cognitivo, frequentemente descritos nesses indivíduos. Por exemplo, a capacidade de tomada de decisão de pacientes com TB costuma ser deficitária e aponta para prejuízos na capacidade de prospectar e analisar relações de custo-benefício em longo prazo.<sup>6</sup> Outra consequência dessas alterações na circuitaria frontoestriatal pode ser o aumento da expressão de diferentes tipos de impulsividade. Por exemplo, Wessa e colaboradores<sup>7</sup> verificaram que pacientes acometidos pelo TB apresentam escores elevados na Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) e déficits na tomada de decisão, avaliada a partir do Cambridge Gambling Task. Ainda sobre impulsividade em TB, Bauer e colaboradores<sup>8</sup> sugerem que esses déficits podem estar presentes antes mesmo do início da doença, refletindo alterações no neurodesenvolvimento que podem ser pré-mórbidas. Do ponto de vista clínico, a impulsividade também tem-se mostrado um importante marcador de prognóstico, já que melhor controle sobre os

impulsos está relacionado a melhor evolução clínica nessa população.<sup>9</sup> Outras alterações cognitivas relacionadas aos circuitos frontoestriatais em pacientes bipolares envolvem a redução da eficiência em provas de fluência verbal.<sup>10</sup>

Algumas alterações estruturais também são frequentemente relatadas em pacientes com TB, tais como a redução do volume do hipocampo. Tal achado pode explicar alguns dos déficits de memória episódica e aprendizagem, que serão discutidos na sequência.<sup>10,11</sup>

Outro trabalho recente que vale a pena ser contemplado utilizou eletrencefalograma (EEG) e concluiu que pacientes com TB apresentam um embotamento no sistema de neurônios-espelho; por ser este uma das bases biológicas fundamentais para a teoria da mente e a empatia, tal achado pode explicar alguns dos déficits na cognição social frequentemente observados em pacientes bipolares.<sup>12</sup> Indivíduos com TB, independentemente do subtipo, apresentam prejuízos significativos na teoria da mente (ToM), que se refere à atribuição de estados mentais a outros indivíduos, usando-os para prever e explicar seu comportamento.<sup>13</sup>

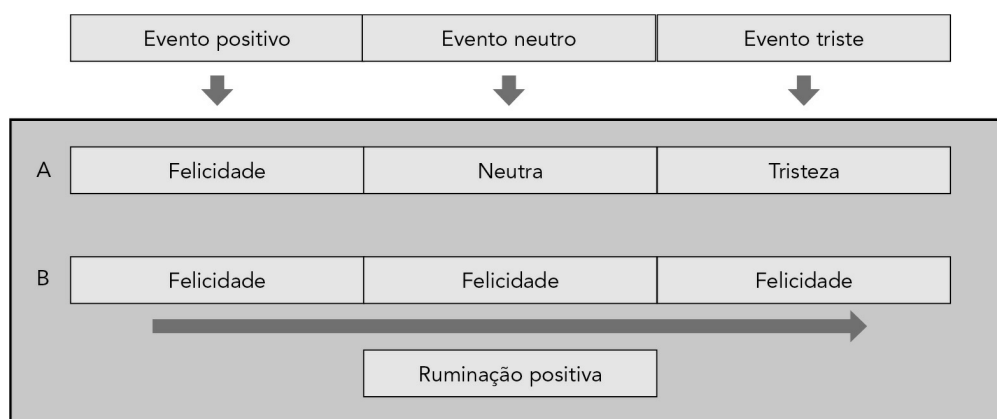
Outro trabalho semelhante, entretanto, não evidenciou prejuízo significativo na ToM, mas demonstrou que, durante o Reading the Mind in the Eyes Test (RMET), indivíduos bipolares tendem a fornecer respostas muito mais rápidas/impulsivas na identificação de estados mentais quando comparados a pacientes com depressão maior e sujeitos saudáveis. Além disso, esse tempo reduzido de resposta se correlacionou com prejuízos na vida geral, avaliados 12 meses depois.<sup>14</sup>

Nos últimos anos, alguns trabalhos estão promovendo *insights* bastante proveitosos para compreender a dinâmica emocional do paciente com TB. Um gatilho para as crises nesse transtorno seria a incapacidade de lidar com as emoções positivas? Ou com as negativas? Essa é uma das principais linhas de investigação do Positive Emotion & Psychopathology Lab, da Universidade do Colorado. Esse grupo tem evidenciado a existência de uma espécie de “lado negro da felicidade”,<sup>15</sup> ou seja, a ideia de que reações emocionais de felicidade intensa possam causar prejuízo em função de sua intensidade, bem como da forma e do contexto em que se expressam. Essa reflexão, assim como seus desdobramentos empíricos, levou à criação do conceito de *emodiversidade*, segundo o qual a diversidade das emoções vivenciadas no dia a dia é fator preditivo da saúde física e mental, muito mais

que a felicidade exclusivamente. <sup>16</sup> Isso significa que é importante manter o nível de felicidade sob controle para garantir uma melhor saúde mental. <sup>17</sup>

De acordo com esse paradigma, o TB se caracteriza por episódios extremos de sentimentos positivos amplos e persistentes, <sup>18</sup> em função da dificuldade patológica desses pacientes de manter as emoções negativas, o que faz as emoções positivas adquirirem magnitude e duração desproporcionais. <sup>19</sup>

Isso ocorre devido à chamada *persistência da emoção positiva*, <sup>20</sup> fenômeno caracterizado pelo aumento disfuncional de emoções positivas em decorrência de situações positivas. Além disso, tais emoções persistiriam de forma mais prolongada, levando à expressão desproporcional de entusiasmo e orgulho, muitas vezes injustificáveis ao momento em questão (Fig. 7.1).



**Figura 7.1**

O esquema ilustra a reação emocional de um sujeito sadio (A) e um paciente com TB (B) diante de uma sequência cronológica de eventos positivos, neutros e negativos, em que se pode observar que, nos indivíduos bipolares, há persistência da emoção positiva (p. ex., felicidade) devido à ruminação positiva.

Outra característica dessas falhas no gerenciamento emocional seria a de uma “ruminação positiva”, <sup>21</sup> ou seja, o foco repetitivo no conteúdo, na causa e na consequência da experiência agradável. Para os autores, uma maior ruminação de emoções positivas tende a levar a maior frequência de fases maníacas ao longo do curso da doença.

Esse padrão de funcionamento também pode provocar um viés emocional para o positivo, especialmente na fase maníaca. Isso poderia, por exemplo, ter um impacto prejudicial no relacionamento conjugal do paciente, devido à dificuldade para reconhecer quando o cônjuge está infeliz ou incomodado no relacionamento. <sup>22</sup> As dificuldades interpessoais dessa falha no gerenciamento

de emoções positivas também aparecem na interpretação do contato físico. Na hipomania, os pacientes tendem, por exemplo, a avaliar toques interpessoais neutros como afetivamente positivos e a considerar toques negativos como menos negativos.<sup>23</sup>

Aliás, de acordo com um estudo recente conduzido por Ford e colaboradores,<sup>24</sup> a extrema valorização da felicidade está associada tanto a risco de desenvolver TB no futuro como a seu diagnóstico no presente, além de a piora do prognóstico, aumentando a severidade dos sintomas maníacos.<sup>25</sup> Curiosamente, entretanto, esses pacientes parecem ser conscientes do efeito das emoções positivas para engatilhar a mania e tendem a evitá-las.<sup>26</sup>

As alterações cognitivas em pacientes com TB também tendem a ser determinadas pela fase de humor, na medida em que variam em termos de substrato biológico. Por exemplo, Mangioncalda e colaboradores<sup>27</sup> verificaram diferenças funcionais entre as fases depressiva e maníaca: na primeira, há diminuição na conectividade funcional (conexão entre regiões cerebrais que compartilham propriedades funcionais) entre o córtex cingulado anterior perigenual (PACC) e o córtex cingulado anterior supragenuar; já a segunda se diferencia pela redução da conexão funcional do PACC e do córtex cingulado posterior. Com relação à fase do TB e suas consequências cognitivas, Gallagher e colaboradores<sup>28</sup> verificaram que, na fase depressiva, são frequentes os déficits cognitivos na velocidade de processamento, no aprendizado verbal e na memória operacional. Já Kurtz e Gerraty<sup>29</sup> verificaram que pacientes com quadros de mania ou mistos tinham desempenho prejudicado em relação à memória episódica se comparados a indivíduos eutímicos. Por sua vez, os sujeitos deprimidos apresentavam pior desempenho em provas de fluência verbal fonológica e memória episódica verbal. A falta de consenso entre os diferentes estudos que comparam pacientes de acordo com seu estado atual de humor pode estar relacionada a outras variáveis, como idade de início dos sintomas, subtipo do transtorno, abordagem farmacológica prévia, etc. Cumpre ressaltar, ainda, que a maior parte dos déficits observados em pacientes maníacos ou depressivos também se expressa durante a eutimia, o que reforça a ideia de um déficit cognitivo primário no TB.

Outra questão crucial em se tratando das alterações cognitivas em pacientes bipolares refere-se ao efeito do subtipo do transtorno. Embora exista uma série de evidências que aponte maior gravidade dos déficits



cognitivos em pacientes com TB tipo I <sup>30</sup> em habilidades de memória para conteúdo verbal, memória operacional e funções psicomotoras e executivas, mesmo os indivíduos acometidos pelo tipo II da doença também apresentam prejuízos em funções psicomotoras e memória operacional quando comparados a controles. No entanto, Xu e colaboradores, <sup>31</sup> em um estudo longitudinal, verificaram que as diferenças entre os subtipos são mais pronunciadas durante a fase ativa da doença, mas não são significativas durante a fase eutímica. Outros autores, como Pålsson e colaboradores, <sup>32</sup> sugerem que a distinção relatada entre bipolares tipo I e tipo II pode estar associada a diferenças no tratamento farmacológico dos pacientes (p. ex., emprego de antipsicóticos no TB tipo I).

## **NEUROPSICOLOGIA DO TRANSTORNO BIPOLAR: IMPLICAÇÕES PARA A COMPREENSÃO DO COMPORTAMENTO SUICIDA**

O suicídio em pacientes com TB é uma realidade em um número significativo dos casos, e, por isso, o clínico precisa ficar muito atento para identificar e prevenir esse comportamento.

Um estudo longitudinal publicado por Tidelman e colaboradores <sup>33</sup> verificou que pacientes bipolares que apresentam mais episódios depressivos têm um risco muito maior de cometer suicídio. Ainda, no caso específico dos homens, o abuso de substância também foi preditor; já nas mulheres, os episódios mistos, o início precoce da doença, a comorbidade com transtornos da personalidade e os problemas sociais predisseram comportamento suicida.

Uma das evidências neuropsicológicas que também prediz esse comportamento, além da comorbidade com transtorno da personalidade *borderline*, é a impulsividade por não planejamento – tendência a se orientar mais para o presente que para o futuro –, o que talvez possa reforçar o sentimento de desesperança. <sup>34</sup>

Há também alguns fatores biológicos que predisõem a ideação e mesmo comportamento suicida. <sup>35</sup> No caso de mulheres bipolares, existem evidências que demonstram a participação da testosterona na ideação suicida, sendo que maiores níveis basais desse hormônio permitem predizer o comportamento suicida no futuro dessas pacientes. <sup>36</sup>



Além disso, fatores sociais também podem tanto engatilhar como prevenir o suicídio em pacientes com TB, como demonstrou o trabalho de Owen e colaboradores.<sup>37</sup> Segundo os autores, em experiências sociais negativas, o fato de não ser compreendido ou aceito e o sentimento de estar sendo um fardo na vida de outras pessoas contribuem tanto para engatilhar como para agravar a ideação suicida. Em contrapartida, refletir sobre o impacto do suicídio na vida de pessoas significativas e considerar as experiências sociais positivas são fatores que diminuem tal ideação.

Jollant e colaboradores<sup>38</sup> sugerem que diversas alterações cognitivas em pacientes bipolares – tais como déficit na tomada de decisão, falhas no controle inibitório e no planejamento, redução da fluência verbal e viés atencional negativo – formariam um conjunto de características neuropsicológicas típicas nesses casos. Cada uma dessas alterações teria uma consequência fenomenológica: a tomada de decisão imediatista poderia estar relacionada à falta de esperança em saídas de longo prazo; as falhas de planejamento e controle inibitório contribuiriam para dificuldades em solucionar problemas e para ações intempestivas; o viés atencional negativo atrairia o foco do paciente para pistas ambientais relacionadas ao suicídio; e a fluência verbal deficitária poderia estar associada a falhas na comunicação e pedido de auxílio durante as fases ativas da doença.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ao considerarmos como primárias as alterações cognitivas em pacientes bipolares, tais aspectos da doença se tornam alvos terapêuticos. Tratar as alterações cognitivas nesses indivíduos pode ser crucial para o bom manejo clínico deles. A avaliação neuropsicológica assume, aqui, um importante papel para auxílio no manejo de pacientes bipolares. Não se trata de buscar subsídios para o diagnóstico, que é eminentemente clínico. No entanto, caracterizar e acompanhar longitudinalmente as alterações cognitivas nessa população pode facilitar a adesão do paciente ao tratamento e sua melhor adaptação às demandas sociais.

## **REFERÊNCIAS**

1. Malloy-Diniz LF, Neves FS, Sediyaama CYN, Loschiavo-Alvares FQ. Neuropsicologia do transtorno bipolar em adultos. In: Fuentes D, Malloy-Diniz LF, Camargo CHP, Cosenza RM.

- Neuropsicologia: teoria e prática. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 193-202.
2. Luz F, Brüne M, Bussab VSR. Considerações básicas a respeito da psicopatologia evolucionista. *Rev Etologia*. 2004;6(2):119-29.
  3. Akiskal KK, Akiskal HS. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J Affect Disord*. 2005;85(1):231-39.
  4. Anticevic A, Brumbaugh MS, Winkler AM, Lomardo LE, Barrett J, Corlett PR, et al. Global prefrontal and fronto-amygdala dysconnectivity in bipolar I disorder with psychosis history. *Biol Psychiatry*. 2013;73(6):565-73.
  5. Radaelli D, Sferrazza Papa G, Vai B, Poletti S, Smeraldi E, Colombo C, Benedetti F. Fronto-limbic disconnection in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2015;30(1):82-8.
  6. Adida M, Jollant F, Clark L, Besnier N, Guillaume S, Kaladjian A, et al. Trait-related decision-making impairment in the three phases of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;70(4):357-65.
  7. Wessa M, Kollmann B, Linke J, Schönfelder S, Kanske P. Increased impulsivity as a vulnerability marker for bipolar disorder: evidence from self-report and experimental measures in two high-risk populations. *J Affect Disord*. 2015;178:18-24.
  8. Bauer IE, Meyer TD, Sanches M, Zunta-Soares G, Soares JC. Does a history of substance abuse and illness chronicity predict increased impulsivity in bipolar disorder? *J Affect Disord*. 2015;179:142-7.
  9. Dawson EL, Shear PK, Howe SR, Adler CM, DelBello MP, Fleck DE, et al. Impulsivity predicts time to reach euthymia in adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(8):846-56.
  10. Bauer IE, Keefe RS, Sanches M, Suchting R, Green CE, Soares JC. Evaluation of cognitive function in bipolar disorder using the Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders (BAC-A). *J Psychiatr Res*. 2015;60:81-6.
  11. Otten, M, Meeter M. Hippocampal structure and function in individuals with bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2015;174:113-25.
  12. Andrews SC, Enticott PG, Hoy KE, Thomson RH, Fitzgerald PB. Reduced mu suppression and altered motor resonance in euthymic bipolar disorder: evidence for a dysfunctional mirror system? *Soc Neurosci*. 2015:1-12.
  13. Ottoni, E. A evolução da inteligência e a cognição social. In: *Psicologia Evolucionista*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
  14. Purcell A, Phillips ML, Gruber J. (2013). In your eyes: does theory of mind predict impaired life functioning in bipolar disorder? *J Affect Disord*. 2013;151(3):1113-9.
  15. Gruber J, Mauss IB, Tamir M. A dark side of happiness? How, when, and why happiness is not always good. *Perspect Psychol Sci*. 2011;6(3):222-33.
  16. Quoidbach J, Gruber J, Mikolajczak M, Kogan A, Kotsou I, Norton MI. Emodiversity and the emotional ecosystem. *J Exp Psychol Gen*. 2014;143(6):2057-66.
  17. Gruber J, Kogan A, Quoidbach J, Mauss IB. Happiness is best kept stable: positive emotion variability associated with poorer psychological health. *Emotion*. 2013;13(1):1-6.
  18. Gruber J. A review and synthesis of positive emotion and reward disturbance in bipolar disorder. *Clin Psychol Psychother*. 2011;18(5):356-65.
  19. Gruber J, Purcell AL, Perna MJ, Mikels JA. Letting go of the bad: deficits in maintaining negative, but not positive, emotion in bipolar disorder. *Emotion*. 2013;13(1):168-75.
  20. Gruber, J. When feeling good can be bad: positive emotion persistence (PEP) in bipolar disorder. *Curr Dir Psychol Sci*. 2011;20(4):217-21.
  21. Gruber, J, Eidelman P, Johnson SL, Smith B, Harvey AG. Hooked on a feeling: rumination about positive and negative emotion in inter-episode bipolar disorder. *J Abnorm Psychol*. 2011;120(4):956-61.

22. Dutra SJ, West TV, Impett EA, Oveis C, Kogan A, Keltner D, et al. Rose-colored glasses gone too far? Mania symptoms predict biased emotion experience and perception in couples. *Motiv Emot.* 2014;38(1):157-65.
23. Piff P, Purcell A, Gruber J, Hertenstein MJ, Keltner D. Contact high: mania proneness and positive perception of emotional touches. *Cogn Emot.* 2012;26(6):1116-23.
24. Ford BQ, Mauss IB, Gruber J. Extreme valuing of happiness is associated with risk for and diagnosis of bipolar disorder. *Emotion.* 2015;15(2):211-22.
25. Gruber J, Culver JL, Johnson SL, Nam JY, Keller KL, Ketter TA. Do positive emotions predict symptomatic change in bipolar disorder? *Bipolar Disord.* 2009;11(3):330-6.
26. Edge MD, Miller CJ, Muhtadie L, Johnson SL, Carver CS, Marquinez N, et al. People with bipolar I disorder report avoiding rewarding activities and dampening positive emotion. *J Affect Disord.* 2013;146(3):407-13.
27. Magioncalda P, Martino M, Conio B, Escelsior A, Piaggio N, Presta A, et al. Functional connectivity and neuronal variability of resting state activity in bipolar disorder: reduction and decoupling in anterior cortical midline structures. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(2):666-82.
28. Gallagher P, Gray JM, Watson S, Young AH, Ferrier IN. Neurocognitive functioning in bipolar depression: a component structure analysis. *Psychol Med.* 2014;44(05):961-74.
29. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* 2009;23(5):551-62.
30. Hsiao YL, Wu YS, Wu JY, Hsu MH, Chen HC, Lee SY, et al. Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord.* 2009;11(5):547-54.
31. Xu G, Lin K, Rao D, Dang Y, Ouyang H, Guo Y, et al. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *J Affect Disord.* 2012;136(3):328-39.
32. Pålsson E, Figueras C, Johansson AG, Ekman CJ, Hultman B, Östlind J, et al. Neurocognitive function in bipolar disorder: a comparison between bipolar I and II disorder and matched controls. *BMC Psychiatry.* 2013;13:165.
33. Tidemalm D, Haglund A, Karanti A, Landén M, Runeson B. Attempted suicide in bipolar disorder: risk factors in a cohort of 6086 patients. *PLoS One.* 2014;9(4):e94097.
34. Moraes PHP, Neves FS, Vasconcelos AG, Lima IMM, Brancaglioni M, Sedyama CY, et al. Relationship between neuropsychological and clinical aspects and suicide attempts in euthymic bipolar patients. *Psicol. Reflex. Crit.* 2013;26(1):160-67.
35. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(10):819-28.
36. Sher L, Grunebaum MF, Sullivan GM, Burke AK, Cooper TB, Mann JJ, et al. Association of testosterone levels and future suicide attempts in females with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014;166:98-102.
37. Owen R, Gooding P, Dempsey R, Jones S. A qualitative investigation into the relationships between social factors and suicidal thoughts and acts experienced by people with a bipolar disorder diagnosis. *J Affect Disord.* 2015;176:133-40.
38. Jollant F, Lawrence NL, Olié E, Guillaume S, Courtet P. The suicidal mind and brain: a review of neuropsychological and neuroimaging studies. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12(5):319-39.

8



# Mania

**Ricardo Alberto Moreno**

**Doris Hupfeld Moreno**

## **INTRODUÇÃO**

O transtorno bipolar (TB) é um dos quadros nosológicos mais consistentes na história da medicina, e suas formas típicas (maníaco-depressivas) podem ser corretamente identificadas, o que permite um diagnóstico precoce e confiável. O TB distingue-se pela presença de mania ou hipomania atual ou passada, durante dias, meses ou anos. Nesses períodos, houve humor irritável ou exaltado, maior entusiasmo ou impaciência e sensação de “pavio curto”, junto com aumento de energia mental e/ou física e maior impulsividade e ativação nos processos cognitivos. O transtorno é classificado em dois subtipos mais importantes, TB tipo I e TB tipo II, respectivamente caracterizados pela presença de, no mínimo, um episódio de mania (com ou sem episódios hipomaniacos) e um de hipomania durante a vida, ainda que tenha(m) ocorrido apenas na adolescência. Em geral, os episódios se repetem inúmeras vezes ao longo da vida, entremeados por períodos de depressão, e são contínuos em 50% dos pacientes, com sintomas residuais de gravidade oscilante. <sup>1</sup> <sup>2</sup> Manias e, principalmente, hipomanias costumam passar despercebidas aos pacientes, não representando queixas para eles, e sim para a família. O diagnóstico é longitudinal, depende da lembrança de episódios anteriores e requer habilidade e treinamento específicos. Não basta aplicar entrevistas estruturadas.

O maior problema é a falta de identificação de hipomanias prévias, que são facilmente confundidas com a personalidade do indivíduo ou com períodos normais da vida. Pacientes bipolares tipo II levam, em média, 13 anos para receber o diagnóstico correto, e os bipolares tipo I, mais ou menos 10 anos.<sup>3</sup> Seguindo o modelo médico, a pesquisa ativa dos sintomas em uma anamnese bem conduzida é imprescindível para a identificação diagnóstica, pois a sintomatologia da mania é heterogênea, confunde-se com outras doenças psiquiátricas ou com a personalidade e costuma ser negada pelo indivíduo, devido à falta de crítica do estado mórbido. Portanto, quando um paciente confirma a presença de episódios passados de mania ou hipomania, o médico é obrigado a levar em conta a informação para não ser antiético.

Neste capítulo, abordaremos resumidamente os estudos epidemiológicos mais importantes, o diagnóstico diferencial, bem como a classificação e o diagnóstico de mania e hipomania, de acordo com a 10ª revisão da *Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde*<sup>4</sup> (Quadro 8.1) e a 5ª edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5), da American Psychiatric Association (Quadros 8.2 e 8.3).<sup>5</sup> A seguir, são apresentados os principais aspectos epidemiológicos dessas condições, bem como seus sintomas e critérios diagnósticos. Os estados mistos serão abordados em outro capítulo.

**QUADRO 8.1 Classificação dos transtornos do humor (afetivo) do espectro bipolar na CID-10**

<b>F30 Episódio maníaco</b>
F30.0 Hipomania
F30.1 Mania sem sintomas psicóticos
F30.2 Mania com sintomas psicóticos
F30.8 Outros episódios maníacos
F30.9 Episódio maníaco, não especificado
<b>F31 Transtorno afetivo bipolar</b>
F31.0 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual hipomaniaco
F31.1 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco sem sintomas psicóticos
F31.2 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco com sintomas psicóticos
F31.6 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual misto
<b>F34 Transtornos persistentes do humor (afetivos)</b>
F34.0 Ciclotimia
<b>F38 Outros transtornos do humor (afetivos)</b>
F38.0 Outros transtornos únicos do humor (afetivos)
.00 Episódio afetivo misto

Fonte: World Health Organization.<sup>4</sup>

**QUADRO 8.2 Critérios diagnósticos de mania segundo o DSM-5**

- A. Um período distinto de **humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento de atividade dirigida a estímulos ou energia**, durando pelo menos **uma semana**, e presente a maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração se hospitalizado).
- B. Durante o período da perturbação do humor e aumento de energia ou atividade, **três** (ou mais) dos seguintes sintomas (**quatro se o humor é apenas irritável**) estão presentes em grau significativo e representam uma alteração observável do comportamento habitual:
1. **autoestima inflada** ou **grandiosidade**
  2. necessidade de **sono diminuída** (p. ex., sente-se repousado depois de apenas 3 horas de sono)
  3. **mais falante** do que o habitual ou **pressão por falar**
  4. **fuga de ideias** ou experiências subjetivas de que os **pensamentos estão correndo**
  5. **distratibilidade** (i.e., atenção é desviada com demasiada facilidade para estímulos externos insignificantes ou irrelevantes)
  6. **aumento da atividade** dirigida a objetivos (socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou **agitação psicomotora** (i.e., atividade não dirigida sem propósito)
  7. envolvimento excessivo em **atividades** de alto potencial para **consequências dolorosas** (p. ex., envolver-se em surtos descontrolados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros tolos)

Fonte: American Psychiatric Organization.<sup>5</sup>

### QUADRO 8.3 Critérios diagnósticos de hipomania segundo o DSM-5

- A. Um período distinto de **humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável**, e aumento anormal e persistente de atividade ou energia, durando pelo menos **4 dias consecutivos e presente a maior parte do dia, quase todos os dias**.
- B. Durante o período da perturbação do humor e aumento de energia ou atividade, **três** (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram (**quatro se o humor é apenas irritável**), representando uma alteração notável do comportamento habitual, e estiveram presentes em grau significativo:
1. **autoestima inflada** ou **grandiosidade**
  2. necessidade de **sono diminuída** (p. ex., sente-se repousado depois de apenas 3 horas de sono)
  3. **mais falante** do que o habitual ou **pressão por falar**
  4. **fuga de ideias** ou experiências subjetivas de que os **pensamentos estão correndo**
  5. **distratibilidade** (i.e., atenção é desviada com demasiada facilidade para estímulos externos insignificantes ou irrelevantes)
  6. **aumento da atividade** dirigida a objetivos (socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou **agitação psicomotora**
  7. envolvimento excessivo em **atividades** de alto potencial para **consequências dolorosas** (p. ex., envolver-se em surtos descontrolados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros tolos)

Fonte: American Psychiatric Association.<sup>5</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

Os transtornos do humor, como um todo, representam problemas de saúde pública, mas o TB em particular sempre foi considerado raro, tendo em vista que sua prevalência ao longo da vida, segundo estudos epidemiológicos, girava em torno de 1% para o tipo I na população adulta.<sup>6-8</sup> Contudo, a metodologia adequada ao rastreamento da hipomania permitiu maior acurácia na detecção do espectro bipolar como um todo (Tab. 8.1).<sup>1,7-12</sup>

Tabela 8.1

Prevalência ao longo da vida de transtorno bipolar tipos I e II e do espectro bipolar em estudos na população em geral (%)

	Nº	Tipo	TB I	TB II	Espectro TB
Geral			0,5-3,3	0,3-8,4	3,3-10,9
EAC-SP	1.646	Transversal	1,0	0,7	8,3
Megacity SP	5.037	Transversal	0,9	0,2	2,1



NCS-R	9.282	Transversal	1,0	1,1	4,4
NESARC	43.093 34.653	2001/2 2004/5	2,2	1,1	5,8
WMHS	61.392	Transversal	0,6	0,4	2,4
Zurique	591	Coorte (anos) 19/20-39/40	0,55	5,5 HMUP = 3,3	10,9
Munique	2.210	Coorte (anos) 14/24-24/33	2,1 MUP = 1,5	1,9 MUP = 3,6	9,3

HMUP = hipomania unipolar; MUP = mania unipolar; EAC-SP = Estudo de área de captação – IPq-HCFMUSP; 6,7 Megacity SP = São Paulo Megacity Mental Health Survey; 8 NCS-R = National Comorbidity Survey Replication; 13 NESARC = National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions; 10,14,15 WMHS = World Mental Health Survey (engloba as amostras do Megacity e do NCS-R); 8 Estudo de Zurique; 9 Estudo de Munique. 11

A criação de escalas específicas elevou a confiabilidade na determinação de todas as formas clínicas, como o Mood Disorder Questionnaire (MDQ),<sup>16</sup> que é útil na detecção da mania; a Escala de Autoavaliação de Hipomania, adequada ao rastreamento da hipomania;<sup>17</sup> a Structured Clinical Interview for Mood Spectrum (SCI-MOODS),<sup>18</sup> que investiga todo o espectro sintomatológico por meio de 160 questões; e a TEMPS-A, um questionário de autoaplicação que avalia temperamentos (p. ex., hipertímico, ciclotímico, irritável, depressivo e ansioso).<sup>19</sup> As três primeiras foram validadas no Brasil.<sup>20-22</sup> A Hypomania Check List (HCL-32) foi a única a ser validada transculturalmente.<sup>23</sup> A própria Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID)<sup>24</sup> utilizada em pesquisas deixou de detectar até 30% dos indivíduos bipolares quando não foi aplicada por clínicos treinados no diagnóstico do transtorno, os quais repetiam as perguntas de corte referentes à presença de alteração de humor (euforia e/ou irritabilidade) ao final da avaliação dos sintomas de mania.<sup>25</sup> Estudos iniciais que adotaram critérios diagnósticos de pesquisa do Research Diagnostic Criteria (RDC)<sup>26</sup> utilizando a entrevista estruturada Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)<sup>27</sup> estimaram para o espectro bipolar prevalências ao longo da vida e nos últimos 12 meses entre 3,4 e 6,5%, incluindo mania, hipomania e ciclotimia, porque permitiam incluir a hipomania com duração mínima de dois dias.<sup>7</sup> Essas taxas foram consideradas muito elevadas à época, justificando a inclusão arbitrária de um tempo mínimo de quatro dias para o diagnóstico de hipomania no DSM-IV,<sup>28</sup> que persistiu no DSM-5.<sup>5</sup>

Existem dois importantes estudos de coorte que possibilitaram estimar as incidências do TB na população em geral. Na coorte de Zurique, 4.547 jovens de 19 e 20 anos foram seguidos prospectivamente por mais de duas décadas; a hipomania costumava durar de 1 a 3 dias e apresentava duração modal de



dois dias.<sup>29</sup> Aplicando critérios diagnósticos do DSM-IV, sem o tempo mínimo de quatro dias, e validando a *overactivity* (aumento de atividade, estar mais ocupado) no diagnóstico de hipomania, estimou-se a incidência dos transtornos do espectro bipolar em 10,9% (Tab. 8.1).<sup>9</sup> Outro estudo de coorte é o de Munique, em cuja amostra de 3.021 jovens, seguidos dos 14-24 até os 33 anos de idade, estimou-se uma incidência cumulativa de 9,1% para o TB, sendo 4% dos tipos I e II, 1,5% de mania unipolar e 3,6% de hipomania unipolar.<sup>11</sup> Os pesquisadores utilizaram critérios do DSM-IV sem modificações. Chamou atenção que a idade de início aumentava no começo da adolescência e atingia o pico rapidamente em torno dos 16 anos, sendo raros os casos de início depois dos 20 anos. A incidência de mania foi semelhante em ambos os sexos (3% para homens, 2,9% para mulheres), e a de hipomania, maior em mulheres (5,2%) do que em homens (3,3%). Um terço dos que tiveram mania e dois terços daqueles que apresentaram episódios de hipomania nunca preencheram critérios diagnósticos para depressão maior (DM). Comparados aos sujeitos que tiveram apenas DM, indivíduos bipolares tiveram depressões mais longas e maior número de recorrências (1:2-3). Os achados de idade de início precoce do TB foram replicados em outros estudos populacionais, como o *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* (NESARC), que avaliou 43.093 norte-americanos da população em geral.<sup>8,10</sup> A idade média de início foi de 22,3 anos, e a mediana, 18,9 anos, com pico entre 16 e 18 anos, declinando ao longo das cinco décadas seguintes (Tab. 8.2). O risco de TB tipo I foi maior em sujeitos que nunca casaram, separados, divorciados e viúvos, bem como pertencentes a classes econômicas e educacionais mais baixas, mas igual entre os sexos e entre brancos e negros; contudo, foi mais prevalente em americanos nativos que em hispânicos e asiáticos. A prevalência de TB tipo I que cursou durante a vida apenas com episódios maníacos foi significativamente maior em homens (30%) que mulheres (15%); neles, a idade de início dos episódios maníacos foi menor que nelas (22,8 vs. 26,9 anos), e sua duração foi significativamente maior (6 vs. 4,7 semanas), respectivamente.<sup>10</sup> O TB tipo I teve prevalência igual em ambos os sexos; o TB tipo II predominou nas mulheres, e, quando os episódios eram maníaco-depressivos ou mistos, ao contrário de manias e hipomanias, o sexo masculino foi mais prevalente (Tab. 8.2).<sup>10, 14</sup>

**TABELA 8.2**

Prevalência e distribuição entre os sexos em função do tipo de episódios do transtorno bipolar tipo I no estudo NESARC

Transtorno bipolar	Prevalência-vida (%)	Relação Homens/Mulheres
TB I	3,3	H = M
TB II	2,3	
	% do TB total	
Manias e depressões	29,9	H (27%) < M (36,5%)*
Depressão e estados mistos	32,1	H < M
Manias	22,5	H (30,4%) > M (15,3%)*
Hipomanias	10,2	H > M

\*Diferenças significativas; NESARC = National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions.

Fonte: Com base em Grant e colaboradores<sup>10</sup> e Conway e colaboradores.<sup>14</sup>

Em nosso meio, uma análise da prevalência do espectro bipolar em uma amostra populacional definida da cidade de São Paulo, a área de captação do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, estimou taxas de 8,3% para a população em geral, ampliando os critérios do DSM-III-R e considerando a significância clínica dos sintomas de mania (Tab. 8.1).<sup>7</sup> As prevalências ao longo da vida estimadas para o TB tipo I e tipo II foram de 1 e 0,7%, e de tipos subsindrômicos, de 6,6%, respectivamente. Quase 100% dos sujeitos com TB tipo I e II apresentaram depressão e/ou distímia durante a vida, mas em torno de 75% dos grupos subsindrômicos também tiveram síndromes depressivas e risco de suicídio se comparados a controles não afetivos. Apenas 13,7% dos sujeitos com TB tipo I se consultaram, e somente 8,1% tomaram medicação devido à sintomatologia maníaca, contrastando com 88,5 e 30%, respectivamente, dos sujeitos com TB tipo II.<sup>7</sup> Aplicando uma análise de classes latentes a toda a amostra (n = 1.464), estimou-se uma prevalência de 10,7% para a classe de bipolares, em contraposição a 9% na classe que teve somente sintomas depressivos durante a vida.<sup>12</sup> Comparada a esta última, a classe de bipolares se diferenciou pelos sintomas depressivos de hipersonia, aumento de apetite/peso e maior risco de suicídio.

O World Mental Health Survey estimou prevalências do espectro bipolar em amostras populacionais de 11 países, inclusive do Brasil, de acordo com o DSM-IV (Tab. 8.3).<sup>8</sup> A gravidade do TB chamou atenção, tendo sido considerado clinicamente grave nos últimos 12 meses por três quartos dos indivíduos com TB tipo I e 63,6% daqueles com tipo II; mesmo nas formas subsindrômicas, quase um terço apresentou sofrimento significativo.

**TABELA 8.3**

Prevalência ao longo da vida e características demográfico-clínicas do espectro bipolar no World Mental Health Survey

<b>Características</b>	<b>TBI</b>	<b>TBII</b>	<b>TB subsindrômico</b>	<b>Espectro bipolar</b>
Prevalências-vida (%) – SP/Brasil	0,9	0,2	1,1	2,1
Prevalências-vida (%) – 11 países*	0,6	0,4	1,4	2,4
Idade de início (anos)	18,4	20,0	21,9	
Sexo	H>M	H<M	H>M	
Anos de duração**	10,3	11,6	6,8	
Número de episódios**	77,6	63,6	31,8	
Clinicamente graves (%) 12m	74,5	68,8	42,5	57,4
Tentativas de suicídio (%)	25,6	20,8	9,5	16,0

\* Países: Brasil, Bulgária, Colômbia, Nova Zelândia, Estados Unidos

\*\* Índia, Japão, Líbano, México, Romênia, Shenzhen

TB = transtorno bipolar; espectro bipolar = combinação dos três tipos de TB.

Fonte: Merikangas e colaboradores.<sup>8,13</sup>

## QUADRO CLÍNICO

### Mania

A mania é caracterizada por alterações no humor, na cognição, na psicomotricidade e nas funções vegetativas, porém com características opostas àquelas observadas na depressão. O paciente apresenta elevação do humor, aceleração de pensamentos e ativação psicomotora, aumento de energia e ideias de grandeza, que podem ser delirantes. Sua aparência pode tornar-se mais extravagante, colorida, até mesmo inadequada para idade, ocupação ou clima, e, às vezes, bizarra ou “alternativa”. A fâcies expressa emoções que vão do êxtase ao ódio, ou altivez e superioridade, passando por euforia e irritabilidade, com olhar brilhante, sorriso abundante ou seriedade e até mesmo absoluta frieza ou ironia.

As formas clínicas da mania variam de acordo com a intensidade e o predomínio de sintomas afetivos e alterações psicomotoras, dependendo da presença ou não de sintomatologia psicótica. A mania clássica, caracterizada por elação, aceleração dos pensamentos, agitação psicomotora e grandiosidade, costuma ser identificada com facilidade, diferentemente da mania psicótica, que pode ser confundida com um surto esquizofrênico, sobretudo em jovens,<sup>1</sup> e do estado misto. A partir de um estudo que avaliou longitudinalmente pacientes maníacos internados, mas não tratados, Carlson e Goodwin<sup>30</sup> definiram três estágios da mania de acordo com sintomas afetivos, cognitivos e comportamentais (Tab. 8.4). Sem tratamento, um episódio maníaco pode progredir de hipomania leve para mania psicótica, frequentemente com delírios de grandeza, místico/religiosos ou paranoides. O

humor eufórico ou levemente irritado e a grandiosidade presentes no estágio I progrediram para disforia intensa, hostilidade e hiperatividade psicomotora no estágio II e cursaram com franca desorganização psicótica no estágio III, indistinguível de outros quadros psicóticos ao exame psíquico. Com tratamento, a progressão sintomatológica se inverte: do estado psicótico desorganizado, o paciente evolui para mania franca antes de remitir totalmente. O clínico deve saber que, na anamnese, quando psicótico, o paciente nega estar doente, acredita que o que lhe tem acontecido se deve a terceiros ou fatores externos e geralmente não identifica a sintomatologia, como irritabilidade, aceleração de pensamentos, humor expansivo, grandiosidade e delírios. A história objetiva com familiares é imprescindível na maioria dos casos de mania e hipomania.

**TABELA 8.4**

Estágios clínicos da mania

	<b>Estágio I</b>	<b>Estágio II</b>	<b>Estágio III</b>
Humor	Labilidade afetiva Euforia Irritabilidade se contrariado	Mais disforia e depressão, intensa hostilidade e manifestações de raiva	Claramente disfórico, sentimento de pânico e desesperança
Cognição	Expansividade, grandiosidade, autoconfiança exagerada, pensamento ainda coerente, porém tangencial e com velocidade aumentada; aumento do interesse em temas sexuais ou religiosos	Fuga de ideias, desorganização cognitiva, delírios	Pensamento incoerente, com perda das associações, delírios bizarros e idiossincráticos Ideias de autorreferência, alucinações, desorientação temporo--espacial
Comportamento	Atividade psicomotora aumentada, pressão de discurso, aumento dos gastos, do consumo de cigarros e do uso do telefone	Aceleração psicomotora clara, logorreia, comportamento explosivo	Atividade psicomotora frenética e frequentemente bizarra

Fonte: Carlson e Goodwin.<sup>30</sup>

A seguir, descrevemos as principais esferas do psiquismo e do comportamento comprometidas no episódio de mania moderada a grave.

### ***Humor e afetividade***

O humor está polarizado para mania, apresentando-se expansivo, eufórico e geralmente irritável. Os sentimentos são enviesados para o mesmo polo, e o paciente se sente “mais”, “melhor” e “muito” – por exemplo, muito disposto, seguro, destemido, superior, capaz, inteligente, etc. Às vezes, ocorrem risos exagerados ou à toa, necessidade de contatos interpessoais, sexuais ou

profissionais; euforia e alegria são contagiantes, nitidamente expansivas, alternando-se com agressividade e atitudes provocativas. É comum labilidade do humor com crises de choro e/ou hostilidade, caracterizada por instabilidade, na qual o paciente passa rapidamente da alegria às lágrimas, da euforia à irritabilidade. A sensação de intenso bem-estar ou energização e otimismo pode ser substituída pela experiência de desconforto insuportável, nervosismo, descontrole e violência quando da concomitância de sintomas depressivos.

### ***Cognição e percepção***

O indivíduo maníaco exibe ideias de conteúdo predominantemente positivo, religioso ou persecutório, podendo tornar-se muito articulado e convincente. Grandiosidade, autoconfiança e otimismo exagerados acarretam consequências desastrosas, devido a ausência de crítica e aumento da energia e da impulsividade simultaneamente. O paciente pensa excessiva ou obstinadamente várias coisas. As ideias de grandeza, certeza, poder, riqueza, inteligência, entre outras, podem evoluir de supervalorização de habilidades pessoais a delírios grandiosos, de cunho religioso/esotérico/filosófico, financeiro, político, sexual e até mesmo científico. Ocorre taquipsiquismo, e o pensamento torna-se acelerado; muitas ideias e planos podem surgir à mente com rapidez ou em profusão, gerando construções mentais grandiosas ou fantasiosas, associações de ideias, conclusões precipitadas e errôneas, formulações teóricas de aparência lógica ou bizarras. O paciente em mania sofre de rápida e incessante sucessão de ideias, o pensamento torna-se arborizado, e as ideias se sucedem a partir de estímulos internos ou externos, às vezes sem retorno ao tema inicial. Em quadros psicóticos, as associações se estabelecem menos pelo conteúdo e mais por assonância, gerando rimas e jogos de palavras. No extremo da aceleração de pensamentos, o paciente pode ficar atônito e mudo ou apresentar fuga de ideias, dificultando o contato e a compreensão do discurso. O tema varia com frequência, o interesse é dirigido a diversos objetivos fugazes, dependendo do que ocupa o indivíduo naquele momento ou no instante seguinte. O foco de atenção oscila entre os diferentes estímulos, intra ou extrapsíquicos, e acontecem distração e incapacidade de filtrar estímulos externos irrelevantes, com prejuízo da memória de fixação durante a crise. Pacientes em mania podem lembrar-se

com facilidade de eventos passados, que vêm à mente rapidamente, em profusão e com riqueza de detalhes (hipermnésia), mas contaminados pelo humor dominante. Com frequência existe uma sensação de raciocínio claro e exacerbação da inteligência, porém a distratibilidade e a dificuldade de manter a atenção voluntária comprometem a funcionalidade.

A mania costuma ser um transtorno psicótico, porque falta a crítica do estado mórbido e o juízo de realidade está alterado; são frequentes delírios (53%), especialmente grandiosos (31%) e paranoides (29%), e/ou alucinações (23%), sobretudo visuais (18%), auditivas (12%) e olfatórias (15%).<sup>1</sup> O maníaco cria uma realidade própria e torna-se autocentrado, incapaz de ouvir os outros, dada a profusão de ideias em sua mente. No TB tipo I, diferentemente do tipo II, experiências místicas são significativamente mais frequentes.<sup>31</sup> Os sintomas psicóticos dividem-se em congruentes ou incongruentes com o humor, e, nesses casos, até mesmo inserção de pensamento ou delírio de controle estarão relacionados à experiência maníaca ou depressiva.<sup>32</sup>

### ***Comportamento e psicomotricidade***

Na mania, há marcante ativação da psicomotricidade, com energização e atividades excessivas, além de aumento da impulsividade. O paciente faz as coisas de forma excessiva, obstinada ou desorganizada. Quanto maior a gravidade do quadro, maior a desorganização, resultando na falha do planejamento e da realização das atividades. Dependendo da intensidade da condição, mostra-se inquieto, fala alto, xinga, gargalha, canta, dança, grita, não consegue se manter sentado, sai de casa a perambular ou fazer programas. Em casos graves de mania delirante, pode haver extrema agitação psicomotora, levando o paciente à exaustão e ao risco de vida. A fala é rápida (logorreia, loquacidade), com pressão de discurso, e difícil ou impossível de interromper, podendo ocasionar rouquidão. A conduta social torna-se desinibida e inadequada, e o indivíduo adota um comportamento familiar, indiscreto ou invasivo.

A ativação se expressa de diferentes maneiras, dependendo do paciente, mas sempre se caracteriza por excesso e desproporcionalidade ou, ainda, por ser desnecessária e fora de hora, sem hierarquização de prioridades, seja trabalhar, falar, pintar, comprar, viajar, escrever (celular, caderno,

computador), seja varar noites em programas ou na internet, bem como andar quilômetros vagando pelas ruas ou exercitar-se e falar ao telefone durante horas. Entre os sintomas de aumento da impulsividade, podem ocorrer: aumento do consumo de álcool e/ou drogas, aumento de gastos (frequentemente contração de dívidas) em compras ou presentes, aumento de libido (desde comportamento sedutor e conteúdo erotizado do discurso até necessidade aumentada de atividade sexual).

Em razão dos sintomas característicos (otimismo exagerado, impulsividade, desinibição, aumento de energia e ausência de crítica), o paciente em mania pode se envolver em atividades potencialmente danosas, como dirigir em alta velocidade, praticar sexo sem proteção ou gastar dinheiro além das suas possibilidades financeiras ou de modo mal planejado.

### ***Funções vegetativas***

Queixas físicas são raras, mas o paciente pode perceber o pulso mais acelerado e uma sensação de agitação interna. O apetite, bem como o consumo de cigarro, álcool, drogas, refrigerantes e cafeína, pode aumentar. A perda de peso pode ser consequência da intensa atividade física e do descuido com a alimentação. O humor pode apresentar variação circadiana, como na depressão. Diminuição da necessidade de sono e insônia estão entre os sintomas maníacos mais frequentes (Tab. 8.5).<sup>1</sup> O paciente pode dormir poucas horas e sentir-se bem-disposto e cheio de energia no dia seguinte. Alguns podem passar dias em claro, o que exacerba o quadro maníaco e pode causar esgotamento. Existe uma apresentação sazonal da mania, que ocorreria preferencialmente durante a primavera, com picos menores no outono e no verão, mas não há um consenso.<sup>33</sup>

**TABELA 8.5**

Médias ponderadas (%) dos principais sintomas maníacos em estudos com TB tipo I

**Humor e afetividade**

Irritabilidade	Euforia	Labilidade do humor	Depressão	Expansividade
71	63	49	46	60

**Cognição**

Grandiosidade	Fuga de ideias – aceleração de pensamentos	Distratibilidade/dificuldade de concentração	Confusão
73	76	75	29

**Comportamento e atividade**

Hiperatividade	Redução do sono	Pressão de discurso/ fala rápida	Logorreia	Hipersexualidade
----------------	-----------------	----------------------------------	-----------	------------------



## **Curso**

Poucos estudos examinaram o quadro clínico tão somente em função do curso da mania. Em 13% dos casos, ele pode ser crônico, com episódios recorrentes e deterioração.<sup>34</sup> Os pacientes apresentavam temperamento de base hipertímico e caracterizavam-se clinicamente por uma constância de euforia e delírios grandiosos e incongruentes com o humor, mas baixas taxas de distúrbios do sono, agitação psicomotora e hipersexualidade. Em um estudo de 18 anos, que observou em média 9,5 ciclos, a maioria dos pacientes apresentou ciclos de depressão seguida de mania/hipomania (26,6%); quase 15% deles apresentaram mania seguida de depressão; e 9,6% apresentaram ciclagem rápida.<sup>35</sup> Poucos trabalhos epidemiológicos estimaram mania ou hipomania unipolar, provavelmente por falhas metodológicas. No estudo prospectivo de Munique, a incidência até os 33 anos foi de 1,5% para mania unipolar e de 3,6% para hipomania unipolar, de acordo com o DSM-IV.<sup>11</sup>

## **Hipomania**

A hipomania parece uma mania atenuada, mas é um dos mais difíceis diagnósticos em psiquiatria, porque costuma ser evanescente e/ou mimetizar períodos mais ativos ou bons da vida da pessoa, ou representar somente a melhora de uma depressão. Os sistemas diagnósticos CID-10 e DSM-5 não distinguem adequadamente mania de hipomania, além de não permitirem o diagnóstico se a duração do quadro for menor que “vários” ou até quatro dias, respectivamente (Quadro 8.3). Pelo fato de haver uma grande porcentagem de pacientes diagnosticados com TB sem outra especificação em ambulatórios especializados, o DSM-5 definiu vários subtipos na categoria “outro transtorno bipolar e transtorno relacionado especificado” (Quadro 8.4), permitindo o diagnóstico de hipomanias subsindrômicas. A hipomania deve ser observável por outros e não pode ser acompanhada de sintomas psicóticos nem levar a comprometimento funcional significativo do indivíduo, segundo o DSM-5. Os pacientes geralmente continuam trabalhando, a menos que suas depressões sejam incapacitantes.



1. Episódios hipomaniacos de curta duração (2-3 dias) e depressão maior
  - a. História longitudinal de episódios depressivos em indivíduo que nunca preencheu critérios de mania ou hipomania.
  - b. Dois ou mais episódios hipomaniacos de 2-3 dias de duração.
2. Episódios hipomaniacos com insuficiência de sintomas e depressão maior.
  - a. Pelo menos 4 dias consecutivos de um ou mais episódios hipomaniacos.
  - b. Presença de humor elevado e 2 ou 3 dos demais sintomas hipomaniacos.
3. Episódios hipomaniacos sem depressão maior prévia.
  - a. Um ou mais episódios hipomaniacos sem ter tido depressão maior prévia.
  - b. Se houver transtorno depressivo persistente (distímia), ambos os diagnósticos se aplicam concomitantemente nos períodos em que o indivíduo preencheu critérios para hipomania.
4. Ciclotimia de curta duração (< 24 meses).
  - a. Múltiplos episódios de sintomas hipomaniacos e depressivos que nunca preencheram critérios de depressão maior ou hipomania/mania durante menos de 24 meses (12 meses em crianças e adolescentes).
  - b. Os sintomas estão presentes na maior parte dos dias.
  - c. O indivíduo não ficou sem sintomas por mais de 2 meses.
  - d. Os sintomas causam sofrimento significativo ou comprometimento.

Fonte: American Psychiatric Association.<sup>5</sup>

Para o diagnóstico, é essencial a existência de um período distinto, em que o paciente sentiu seus pensamentos e percepções particularmente vívidos ou rápidos, o humor era irritável ou entusiasmado, mas expansivo, e o aumento de energia era perceptível pelos outros. Efetivamente, o paciente não precisa ficar disfuncional, mas ocupa-se de modo exagerado e desproporcional de um único foco – ou múltiplos, dependendo da intensidade da sintomatologia. Por exemplo, não consegue ficar desocupado ou hierarquizar atividades – fica ao celular, diante do computador, em atividade física, jogando, realizando atividades de lazer (ver pessoas, sair de casa), planejando viajar/viajando, querendo gastar/comprando, ajudando os outros, etc. Os pensamentos também ficam grandiosos, e aumenta o senso de razão, a autoestima, a argumentação, a sensação de ser importante ou querido. A impulsividade elevada se expressa por aumento da libido (mais sedutor, mais atividade sexual [p. ex., se masturbando mais] ou simplesmente ficando mais interessado em sexo) e das necessidades de fumar, beber, consumir drogas e comprar (no entanto, sem se endividar, pois, nesse caso, teria de se considerar mania). Na hipomania, frequentemente aumentam polemização, fanatismo, rebeldia ou esoterismo. A ativação psicomotora ou aceleração de pensamentos pode ser intermitente ao longo do dia – aliás, em geral, ela não dura o dia inteiro. O indivíduo costuma não perceber a própria irritabilidade nem se lembrar de episódios ocorridos na adolescência ou há muitos anos, o que contribui para a demora do diagnóstico. A hipomania distingue-se de episódios de mania por apresentar significativamente menos redução da necessidade de sono, experiências místicas e desinibição/inadequação.<sup>31</sup>

Na amostra de Zurique, Angst <sup>29</sup> tentou validar algumas formas de hipomania recorrente utilizando como sistema diagnóstico o DSM-IV, excluindo apenas o critério temporal. Contudo, verificou que esses pacientes, na realidade, eram bipolares de tipo II com ciclagem rápida. Comparando-os a hipomaníacos que preenchem todos os critérios do DSM-IV, deprimidos e controles durante um ano, esses indivíduos referiam significativamente mais tratamento antidepressivo ao longo da vida, sintomas depressivos mais graves e mais tentativas de suicídio. Dois terços dos hipomaníacos tiveram depressão, portanto eram bipolares, e houve preponderância da forma atípica dessa doença (hipersonia e hiperfagia). Nenhum deles havia sido tratado com estabilizadores do humor, apenas antidepressivos, o que pode ter levado ao aumento da ciclagem e da gravidade da sintomatologia depressiva, reiterando a importância do diagnóstico correto. Entre as consequências da hipomania, observaram-se o risco de desenvolver abuso de substâncias, aumento do consumo de tabaco e álcool, *Cannabis* e tranquilizantes, aumento do comer compulsivo em relação aos deprimidos não bipolares e taxas de divórcio 3 a 6 vezes maiores que nos deprimidos e nos controles.

O maior problema é a falta de identificação das hipomanias prévias dos deprimidos. O diagnóstico é longitudinal, e os pacientes não se lembram de episódios anteriores enquanto estão deprimidos, dificultando o diagnóstico no corte transversal. Raramente, o paciente relata de forma espontânea momentos ou dias de hipomania, uma vez que esta é experimentada como agradável, como “sair da depressão”.<sup>32</sup>

## ESTUDOS CLÍNICOS

O DSM-5 fornece critérios diagnósticos para o reconhecimento da mania clássica sob a denominação de episódio maníaco (Quadro 8.2).<sup>5</sup> A avaliação clínica minuciosa é imprescindível para a identificação diagnóstica, pois a sintomatologia dessa condição é heterogênea (Tab. 8.4).<sup>1</sup> Sintomas depressivos subsindrômicos são frequentes nos quadros de mania e hipomania, que passaram a ser designados como “especificadores mistos” no DSM-5, em vez de estado misto. Os estudos estatísticos permitiram determinar não só sintomas nucleares da mania como também diversos subtipos.

Por meio de análise fatorial, foram encontradas quatro dimensões subjacentes comuns a quase todos: um componente do humor (predominantemente eufórico ou disfórico), ativação psicomotora, características psicóticas e irritabilidade e/ou agressividade (revisado por Goodwin e Jamison<sup>1</sup>). Os resultados obtidos falam a favor da importância central da ativação psicomotora para a definição da mania, ao lado do transtorno do humor, da falta de crítica e da incapacidade de ajuizamento. Ampliando os sintomas investigados na mania aguda, recentemente um fator denominado *desorganização* (desorganização conceitual, desorientação e autonegligência) também foi encontrado,<sup>36</sup> bem como misticismo.<sup>31</sup> Já uma análise de classes latentes aplicada a várias características clínicas (sintomas maníacos, delírios e alucinações, problemas associados ao uso de substâncias) de mais de 3.500 pacientes de um estudo observacional, em vários países europeus, apontou três classes: mania típica (59%), mania psicótica (27,9%) e mania dupla (13%), caracterizada pela comorbidade com problemas devidos ao uso de substâncias.<sup>37</sup> Em comparação aos dois outros grupos, neste último, havia 50% menos mulheres (34,2%) que homens, as idades de início (23,7) e de hospitalização (25,1) eram mais precoces, e ocorreu maior número de tentativas de suicídio e prejuízo funcional. As duas primeiras classes apresentaram a mesma distribuição entre os sexos (em torno de 59% mulheres) e idade de início (mania típica: 31,2 anos; mania psicótica: 30 anos). A mania psicótica foi a mais grave: idade de internação mais precoce (1,5 ano após o início dos sintomas), menor número de depressões e frequência de ciclagem rápida, com maior comprometimento social. Esses resultados são importantes, pois ilustram uma complexidade do quadro da mania que os atuais sistemas diagnósticos falham em caracterizar e considerar.

Existem ainda menos estudos sobre a estrutura da hipomania, nos quais apareceram os principais sintomas encontrados na mania: irritabilidade e aumento da ativação e das alterações comportamentais.<sup>1</sup> Comparando 158 bipolares de tipo I a 122 de tipo II, Serretti e Olgiati<sup>38</sup> verificaram que, no primeiro grupo, houve significativamente mais comportamento imprudente, distraibilidade, agitação psicomotora, humor irritável e aumento da autoestima. Na hipomania, apenas dois fatores foram extraídos dos testes estatísticos, um eufórico-ativado e outro caracterizado por assumir riscos,

maior irritabilidade e aceleração de pensamentos, que representaria a expressão disfórica da hipomania.<sup>39,40</sup>

A hipomania foi rastreada pela HCL--32 em diferentes culturas e validada internacionalmente em um estudo incluindo duas amostras nacionais, englobando 2.606 indivíduos deprimidos de 12 países,<sup>41</sup> e em outro que envolveu 5.635 pacientes com episódios de depressão maior em 18 países.<sup>23,42</sup> Em todos os países, apareceram dois fatores, o primeiro associado aos sintomas hipomaniacos positivos e típicos (F1) e o segundo refletindo os aspectos mais negativos da sintomatologia: comportamentos de risco e abuso de substâncias (F2). Entre os sintomas de F1 pesquisados estão aumento de energia ou atividade; maior sociabilidade e facilidade de contato social; sentir-se mais criativo e com mais ideias, jocosos e falantes, mais otimistas e com humor mais para cima; pensar mais rápido; fazer as coisas com mais rapidez ou facilidade; e engajar-se em várias coisas novas. O segundo fator correlacionou-se com dirigir mais rápido ou de modo arriscado, gastar mais ou muito, jogar mais, beber quantidade maior de álcool, consumir mais drogas e medicamentos, fumar mais, distraibilidade, ter a sensação de que os pensamentos pulam de um assunto a outro, ficar mais impaciente e irritável, provocar os outros e entrar mais em discussões. As frequências dos sintomas foram muito semelhantes entre os países e caíam com o passar da idade; em sujeitos do sul da Europa, as frequências relatadas foram menores, enquanto nos indivíduos do Leste Europeu havia mais abuso de substâncias.<sup>41</sup> O fator F2 foi mais comum em homens e em quadros clínicos mais graves; em todas as culturas, mulheres se vestiam de modo mais colorido ou extravagante, principalmente em países ibéricos, ao contrário do norte da África ou do Oriente.<sup>23</sup> Mantendo constantes os níveis de hipomania, mulheres também apresentavam menos aumento de libido, evidenciado por menos relato de flertes e de interesse aumentado em sexo, que homens nos mesmos países e na Europa Central. Esses fatores ilustram com maior clareza a diversidade da sintomatologia hipomaniaca, que, entretanto, permanece constante transculturalmente, com pequenas diferenças entre os sexos.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

O diagnóstico diferencial (DD) no adulto é importante em razão do elevado risco de comorbidades clínicas e psiquiátricas encontradas no TB, bem como

em razão da ausência de um marcador biológico específico para a doença. Ele é importante também para as chamadas formas do espectro bipolar (EB), devido à falta de um marcador biológico específico e à ausência tanto de validação externa do conceito de EB como de evidências de resposta a tratamento farmacológico com estabilizadores do humor (EHs). Portanto, o DD leva em conta:

1. a fenomenologia dos sintomas “nucleares” do episódio de mania/hipomania/misto, isto é, um período distinto com humor anormalmente elevado, expansivo ou irritado e elevação persistente de energia ou atividade que dura a maior parte do tempo (horas do dia e dias da semana), por pelo menos uma semana (ou qualquer duração, se o paciente estiver hospitalizado)<sup>5</sup>
2. o curso cíclico dos sintomas (ainda que em um mesmo dia)
3. a evolução episódica recorrente dos episódios
4. os antecedentes pessoais ou familiares de episódios afetivos ou TB

Outros fatores que contribuem para o DD incluem idade de início precoce, retorno ao funcionamento pré-mórbido entre os episódios e eficácia de agentes EHs. Por se tratar de uma doença recorrente, crônica e com elevadas taxas de comorbidades, mas passível de tratamento, em caso de dúvida diagnóstica, o TB deve ser o primeiro diagnóstico a ser investigado ativamente.<sup>43</sup>

O TB pode cursar com características clínicas de outras síndromes psiquiátricas, como a esquizofrenia, e/ou pode-se confundir a síndrome completa com abuso ou dependência de substâncias, transtornos da personalidade, transtornos da conduta, transtornos do controle de impulsos e transtornos de ansiedade. Um episódio agudo de mania psicótica pode ser indistinguível de um surto esquizofrênico no corte transversal (Tab. 8.4), sendo fundamental colher informações acerca do curso da doença – por exemplo, história prévia de manias/hipomanias, depressões e tratamentos realizados. O TB e a esquizofrenia compartilham características clínicas, fatores de risco genéticos e adversidades na infância; entretanto, morar em região urbana e ter complicações obstétricas (insultos durante a gestação) são mais específicos da esquizofrenia.<sup>44</sup> No DD, deve-se levar em conta que, na esquizofrenia, independentemente de o início ser na infância ou na adultez, as

anomalias no desenvolvimento do cérebro são incontestáveis e associam-se com funcionamento cognitivo e desempenho escolar prejudicados. Os pacientes apresentam sinais neurológicos com alterações no desempenho sensorial motor e pior nível de funcionamento, bem como piores desempenho e ajustamento pré-mórbido, além de os sintomas psicóticos serem mais proeminentes e contínuos ao longo do tempo, à diferença do TB.<sup>44</sup>

Os transtornos disruptivos e do controle de impulsos não devem ser diagnosticados na presença de um episódio de TB.<sup>5</sup> Mania e hipomania podem causar impulsividade aumentada para uma série de comportamentos, e cada paciente apresentará alteração em um ou vários deles, dependendo da gravidade: cleptomania, piromania, transtorno do jogo, oposição desafiante (podem significar grandiosidade com autoestima inflada associada ao aumento da irritabilidade), transtorno explosivo intermitente (é preciso distinguir, ainda, de depressão com sintomas hipomaniacos). Outros comportamentos aumentados que podem gerar confusão diagnóstica e resultar da sintomatologia hipo/maníaca (inquietação/agitação, aceleração de pensamentos, necessidade aumentada de estímulos, busca aumentada por estímulos e sensações, impulsividade, etc.) são relacionados a esfera sexual, aparência pessoal (incluindo aumento de tatuagens e *piercings*), trabalho, uso excessivo de internet ou eletrônicos, presentes/gastos/compras e abuso de substâncias (etílicos, drogas, café, cigarros, estimulantes). Na presença de múltiplas comorbidades relacionadas ao aumento da impulsividade, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e abuso de substâncias, sobretudo se concomitantes a história de depressão, sempre é preciso investigar a extensão e recorrência dos sintomas hipomaniacos que podem refletir um diagnóstico principal de TB. O DD com transtorno da personalidade *borderline* (TPB) é mais difícil nos quadros mistos, cuja fenomenologia vem sendo descrita na última década e praticamente se superpõe aos critérios diagnósticos do TBP. É preciso levar em conta que o TB está descrito há milênios, enquanto o TPB é um construto recente, originado da psicanálise, e que labilidade afetiva e aumento de impulsividade, considerados essenciais no TBP, são descritos há muito na mania, mas não foram incluídos nos critérios operacionais do DSM.<sup>45</sup> Aliás, o DD pelos critérios operacionais do DSM-5 inexistente, uma vez que o manual permite o diagnóstico de ambas as condições simultaneamente. Entretanto, o TB requer farmacoterapia incisiva; já no TPB, psicoterapias estão indicadas. O padrão

episódico, os sintomas maníacos típicos (humor expansivo, aumento de atividades dirigidas a objetivos), a causalidade genética e a resposta a tratamentos, entre outros fatores, estão associados ao TB, e não ao TBP.<sup>45</sup>

Os sintomas de mania/hipomania/mistos também podem ser induzidos por substâncias/medicamentos, de acordo com os critérios do DSM-5. Nesse caso, é importante identificar a classe de substância/medicamento e se os sintomas se desenvolveram durante ou logo após a exposição, intoxicação ou abstinência. Exclui-se o diagnóstico de transtorno bipolar e transtorno relacionado induzido por substância/medicamento se os sintomas afetivos antecedem o início de seu uso, persistem por um período significativo de tempo (p. ex., cerca de um mês) após a cessação da abstinência aguda ou da intoxicação grave ou se há evidências sugerindo a existência de um TB prévio (p. ex., com história de episódios recorrentes não relacionados ao uso de substâncias/medicamentos).<sup>5</sup> Entre as substâncias associadas ao transtorno bipolar e transtorno relacionado induzido por substância/medicamento, encontramos álcool, fenciclidina, outros alucinógenos, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, anfetamina (ou outro estimulante), cocaína, esteroides (como a dexametasona) e imunossuppressores, entre outras (inclusive substâncias desconhecidas, como compostos sintetizados, também conhecidos como “sais de banho”). Há inúmeros relatos de casos com donepezila, baclofen, medicamentos de ação dopaminérgica para a doença de Parkinson, entre outros, mas a lista seguirá aumentando.<sup>46</sup>

Segundo critérios do DSM-5,<sup>5</sup> sintomas de mania, hipomania ou com características mistas podem estar associados a condições médicas que identificam o transtorno bipolar e transtorno relacionado devido a outra condição médica com as seguintes características: mania/hipomania/misto podem ocorrer no início da condição médica (em um mês); evidências de que a perturbação afetiva está relacionada a consequência fisiopatológica da condição médica; não ocorre exclusivamente durante o curso de *delirium* ; causa sofrimento e prejuízo funcional. As síndromes afetivas causadas por doenças clínicas gerais devem ser lembradas, principalmente em idosos. Já nos adultos, os sintomas de mania/hipomania que mais confundem o clínico na elaboração do DD incluem desinibição, labilidade do humor, agitação psicomotora, sintomas psicóticos e impulsividade.<sup>1</sup> Exemplos de doenças médicas incluem doença de Cushing, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, lesões cerebrais traumáticas, hipertireoidismo, lúpus eritematoso



sistêmico, etc. A lista de doenças médicas supostamente capazes de induzir mania/hipomania nunca estará completa e envolve patologias endócrinas, neurológicas, neoplasias, doença de Wilson e tantas outras, que requerem um bom julgamento clínico para o correto DD.<sup>5</sup>

## **COMORBIDADES**

A presença de comorbidades no TB é descrita há décadas.<sup>1</sup> Os transtornos que cursam com impulsividade aumentada (bulimia, transtorno obsessivo-compulsivo [TOC], transtorno do jogo, cleptomania, etc.), bem como aqueles relacionados ao uso de substâncias, transtornos de ansiedade, psicoses, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), TPB, transtorno da conduta, entre outros, podem ocorrer em associação ao TB, representar um agravamento dos sintomas maníacos ou mistos ou, ainda, significar um estado misto ou mania. O estudo populacional recente World Mental Health Survey (WMHS) confirmou dados epidemiológicos prévios e destacou que, independentemente da variação das prevalências entre os 11 países participantes, cerca de três quartos dos pacientes com TB tipo I ou tipo II e mais da metade daqueles com transtorno do espectro bipolar (TEB) (que inclui TBs tipo I, tipo II e as formas subsindrômicas do transtorno) tinham história de três ou mais comorbidades (Tab. 8.6).<sup>8</sup> A associação entre TB e transtorno de ansiedade, particularmente ataques de pânico, foi notável: 62,9% dos sujeitos com TEB tinham comorbidade com transtorno de ansiedade, e cerca de metade destes relatou ataques de pânico; além disso, um terço preencheu critério para algum tipo de fobia. Da mesma forma, o estudo confirmou achados epidemiológicos prévios sobre a comorbidade com o transtorno de uso de substâncias (TB tipo I, 52,3%; TB tipo II, 36,5%; TEB, 36,6%). A associação entre TB e transtornos alimentares (TA) também é conhecida há muito tempo.<sup>47</sup> Em estudos de comunidade, a coocorrência entre TA e TB apontou frequência de 3% para anorexia nervosa, 17% para bulimia nervosa, 12,5% para transtorno de compulsão alimentar e 10,5% para as formas subsindrômicas.<sup>48</sup> Estudando o espectro bipolar em pacientes primariamente atendidas em uma unidade dedicada a transtornos alimentares, foi observado que 68,1% tinham comorbidade com TEB, o que se associava com maior renda familiar, mais pessoas casadas e mais comorbidade com uso



de substâncias (nesse caso, 40,4 vs. 13,6% daquelas que não tinham comorbidade com TEB).<sup>49</sup>

**TABELA 8.6**

Comorbidades durante a vida do espectro bipolar no World Mental Health Survey (n = 1.537)

Comorbidades	TB tipo I		TB tipo II		Espectro TB	
	%	OR	%	OR	%	OR
Ataques de pânico	57,9	6,3	63,8	6,8	49,8	4,4
Transtornos de ansiedade	76,5	10,3	74,6	9,1	62,9	5,6
Transtornos da conduta	54,1	9,3	51,8	7,2	44,8	6,4
Transtornos relacionados a substâncias	52,3	8,4	36,5	4,2	36,6	4,5
Qualquer transtorno	88,2	15,7	83,1	10,3	76,5	7,3
3 ou mais	62,2		58,3		43,9	16,6

Fonte: Merikangas e colaboradores.<sup>8</sup> Países: Brasil, Bulgária, Colômbia, Nova Zelândia, Estados Unidos, Índia, Japão, Líbano, México, Romênia, Shenzhen.

Os poucos estudos que avaliaram o predomínio de comorbidades em relação à polaridade afetiva mostraram que o transtorno de pânico se associava mais à depressão bipolar (36,8-62,3%) do que à mania pura (2,3%).<sup>50</sup> Na depressão bipolar, foi relatada a presença de TOC em 21,1% da amostra, e, em 31,6% dela, transtorno de ansiedade generalizada.<sup>51</sup> A relação entre comorbidades psiquiátricas e TB provavelmente é bidirecional, isto é, um tratamento bem-sucedido para a doença bipolar com frequência melhora a comorbidade, e vice-versa. Contudo, esse poderia não ser o caso para transtorno de pânico ou TOC, se tratados exclusivamente com antidepressivos, bem como no caso do uso de psicoestimulantes no TDAH, que podem exacerbar sintomas do TB ou precipitar episódios de mania. A recomendação geral é tratar primeiro o TB (estabilizar o humor) e, em seguida, utilizar estratégias diferenciadas de acordo com as diretrizes de cada comorbidade, se os sintomas persistirem e forem incapacitantes.

Frequentemente, o abuso de álcool e outras drogas (muitas vezes na tentativa de automedicação ou de alívio sintomatológico, ou, ainda, pela exposição a comportamentos de risco em função da perda de crítica) pode desestabilizar e aumentar a gravidade do TB, levando a mais hospitalizações. Mulheres com TB são pelo menos sete vezes mais propensas a desenvolver dependência de álcool em comparação à população em geral; nos homens, esse risco aumenta em três vezes.<sup>52</sup> A probabilidade de relação (*odds ratio* – OR) de dependência de outras substâncias, mas não de abuso, foi maior em sujeitos com mania (OR: 10,5) e hipomania (OR: 4,6) do que em indivíduos

deprimidos (OR: 5,2). Em mulheres com mania (OR: 4,0) ou hipomania (OR: 2,9), o risco de abuso de drogas foi maior do que na depressão e na distímia, sobretudo de sedativos, tranquilizantes, opioides e cocaína.<sup>14</sup> Abuso de substâncias ilícitas, particularmente estimulantes, é mais relevante em jovens com mania e se correlaciona com pior prognóstico, mas o tratamento efetivo do abuso de substâncias pode aumentar a adesão e melhorar o prognóstico do TB.<sup>1</sup>

Doenças não psiquiátricas, como as cardiovasculares e metabólicas, ocorrem com frequência maior no TB do que na depressão maior e na população em geral; além disso, sua superposição eleva o risco de morbidade e mortalidade prematura por causas médicas, suicídio e outras formas de morte violenta.<sup>53-55</sup> Ao longo de três anos, em um grande estudo populacional com mais de 36 mil indivíduos dos Estados Unidos, sujeitos com TB tipo I e tipo II foram associados a risco mais de 2,5 vezes superior de doença cardiovascular, se comparados àqueles com depressão e a controles normais, que acometeu o TB em idade 10 anos mais jovem que nestes últimos grupos.<sup>55</sup> No mesmo estudo, o TB se correlacionou mais com obesidade mórbida, e nos controles havia um risco significativamente menor de abuso de substâncias e maior de transtornos de ansiedade e depressões graves.<sup>56</sup> O espectro do TB, diagnosticado pelo SCID modificado, também foi identificado em 91,7% de 120 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.<sup>57</sup>

Evidências convergentes apontam para uma elevada frequência de doenças físicas em pessoas com TB, incluindo síndrome metabólica (37,3%), enxaqueca (3,8 a 57%), diabetes melito tipo II, problemas de tireoide, doença renal crônica, câncer, dor crônica, obstrução das vias aéreas superiores, doenças autoimunes (psoríase, tireoidites autoimunes, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Guillain-Barre, doença de Crohn, colite ulcerativa, doenças inflamatórias do intestino), patologias cardiovasculares, entre outras.<sup>58-60</sup>

O mecanismo fisiopatológico subjacente ligando o TB a comorbidades médicas provavelmente é multifatorial, e essa associação talvez decorra de uma disfunção imune. O raciocínio por trás dessa hipótese se deve à recente associação dos transtornos do humor com baixa intensidade de inflamação crônica.<sup>59</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
2. Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell'Osso MC, et al. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;148(2-3):161-9.
3. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*. 2001; 67(1-3):45-59.
4. World Health Organization. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artmed; 1993.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
6. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psych Epidemiol*. 2002;37:316-25.
7. Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide in bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the São Paulo ECA study. *J Affect Disord*. 2005;87(2-3):231-41.
8. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
9. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Toward a redefinition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord*. 2003;73(1-2):133-46.
10. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1205-15.
11. Beesdo K, Höfler M, Leibenluft E, Lieb R, Bauer M, Pfennig A. Mood episodes and mood disorders: patterns of incidence and conversion in the first three decades of life. *Bipolar Disord*. 2009;11(6):637-49.
12. Moreno DH, Andrade LH. Latent class analysis of manic and depressive symptoms in a population-based sample in São Paulo, Brazil. *J Affect Disord*. 2010;123(1-3):208-15.
13. Merikangas KR, Ames M, Cui L, Stang PE, Ustun TB, Von Korff M, et al. The impact of comorbidity of mental and physical conditions on role disability in the US adult household population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1180-8.
14. Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(2):247-57.
15. Hoertel N, Le Strat Y, Angst J, Dubertret C. Subthreshold bipolar disorder in a U.S. national representative sample: prevalence, correlates and perspectives for psychiatric nosography. *J Affect Disord*. 2013;146:338-47.
16. Hirschfeld RMA, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1873-75.
17. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord*. 2005;88(2):217-33.

18. Fagiolini A, Dell'Osso L, Pini S, Armani A, Bouanani S, Rucci P, et al. Validity and reliability of a new instrument for assessing mood symptomatology: The Structured Clinical Interview for Mood Spectrum (SCI-MOODS). *Int J Meth Psychiatric Res.* 1999;8(2):71-82.
19. Akiskal HS, Mendlowicz MV, Jean-Louis G, Rapaport MH, Kelsoe JR, Gillin JC, et al. TEMPS-A: validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *J Affect Disord.* 2005;85(1-2):45-52.
20. Soares OT, Moreno DH, Moura EC, Angst J, Moreno RA. Reliability and validity of a Brazilian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) compared to the Mood Disorder Questionnaire (MDQ). *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32(4):416-23.
21. Gurgel WS, Rebouças DB, Matos KJN, Carneiro AH, Souza FGM. Brazilian Portuguese validation of Mood Disorder Questionnaire. *Compr Psychiatry.* 2012;53:308-12.
22. Ratzke R, Moreno DH, Gorenstein C, Moreno RA. Validity and reliability of the structured clinical interview for mood spectrum: Brazilian version (SCIMOODS-VB). *Rev Bras Psiquiatr.* 2001;33(1):64-7.
23. Gamma A, Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, et al. Transcultural validity of the Hypomania Checklist-32 (HCL-32) in patients with major depressive episodes. *Bipolar Disord.* 2013;15(6):701-12.
24. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician Version. Washington: American Psychiatric Press; 1997.
25. Benazzi F. Bipolar disorder: focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet.* 2007;369(9565):935-45.
26. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1978;35(6):773-82.
27. Endicott J, Spitzer RL. Use of the Research Diagnostic Criteria and the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia to study affective disorders. *Am J Psychiatry.* 1979;136(1):52-6.
28. Dunner DL. Diagnostic Revisions for DSM-IV. In: Goodnick PJ. *Mania: clinical and research perspectives.* 5th ed. Washington: American Psychiatric Press; 1998.
29. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 1998;50(2-3):143-51.
30. Carlson GA, Goodwin FK. The stages of mania: a longitudinal analysis of the manic episode. *Arch Gen Psychiatry.* 1973;28(2):221-8.
31. Parker G. Diagnosing bipolar II disorder: some personal perspectives. *Australas Psychiatry.* 2015;23(2):112-5.
32. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord.* 2000;59 Suppl 1:S5-S30.
33. Cassidy F, Yatham LN, Berk M, Grof P. Pure and mixed manic subtypes: a review of diagnostic classification and validation. *Bipolar Disord.* 2008;10(1 Pt 2):131-43.
34. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Musetti L, Paiano A, Quilici C, et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord.* 1997;43(3):169-80.
35. Koukopoulos A, Reginaldi D, Tondo L, Visioli C, Baldessarini RJ. Course sequences in bipolar disorder: depressions preceding or following manias or hypomanias. *J Affect Disord.* 2013;151:105-10.
36. Picardi A, Battisti F, de Girolamo G, Morosini P, Norcio B, Bracco R, et al. Symptom structure of acute mania: a factor study of the 24-item Brief Psychiatric Rating Scale in a national sample of patients hospitalized for a manic episode. *J Affect Disord.* 2008;108(1-2):183-9.
37. Haro JM, van Os J, Vieta E, Reed C, Lorenzo M, Goetz I, et al. Evidence for three distinct classes

of 'typical', 'psychotic' and 'dual' mania: results from the EMBLEM study. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113:112-20.

38. Serretti A, Olgiati P. Profiles of "manic" symptoms in bipolar I, bipolar II and major depressive disorders. *J Affect Disord.* 2005;84(2-3):159-66.
39. Benazzi F, Akiskal HS. The dual factor structure of self-rated MDQ hypomania: energized-activity versus irritable-thought racing. *J Affect Disord.* 2003;73(1-2):59-64.
40. Hantouche EG, Angst J, Akiskal HS. Factor structure of hypomania: interrelationships with cyclothymia and the soft bipolar spectrum. *J Affect Disord.* 2003;73(1-2):39-47.
41. Angst J, Meyer TD, Adolfsson R, Skeppar P, Carta M, Benazzi F, et al. Hypomania: a transcultural perspective. *World Psychiatry.* 2010;9(1):41-9.
42. Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Gamma A, et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(8):791-8.
43. Cosci F, Fava GA, Sonino N. Mood and anxiety disorders as early manifestation of medical illness: a systematic review. *Psychother Psychosom.* 2015;84(1):22-9.
44. Arango C, Fraguas D, Parellada M. Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenic disorders. *Schizophr Bull.* 2014;(40 Suppl 2):S138-46.
45. Ghaemi SN, Dalley S, Catania C, Barroilhet S. Bipolar or borderline: a clinical overview. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(2):99-108.
46. Maier F, Mehl J, Ellereit AL, Lewis CJ, Eggers C, Pedrosa DJ, et al. Hypomania and mania related to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(4):421-7.
47. Mc Elroy SL, Kotwal R, Keck PE, Akiskal HS. Comorbidity of bipolar and eating disorders: Distinct or related disorders with shared dysregulations? *J Affect Disord.* 2005;86(2-3):107-27.
48. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatr.* 2007;61(3):348-58.
49. Campos RN, dos Santos DJR, Cordás TA, Angst J, Moreno RA. Occurrence of bipolar spectrum disorder and comorbidities with eating disorders. *Int J Bipolar Disord.* 2013;1:25.
50. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Shoaib AM, Tsai-Dilsaver Y, Krajewski KJ. Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-mania, pure mania. *Psychiatr Res.* 1997;73(1-2):47-56.
51. Pini S, Cassano GB, Simonini E, Savino M, Russo A, Montgomery SA. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord.* 1997;42(2-3):145-53.
52. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2003;160(5):883-9.
53. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013;70(9):931-9.
54. Vásquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview. *Depress Anxiety.* 2014;31(3):196-206.
55. Goldstein BI, Schaffer A, Wang S, Blanco C. Excessive and premature new-onset cardiovascular disease among adults with bipolar disorder in the US NESARC cohort. *J Clin Psychiatry.* 2015; 76:163-9.
56. Goldstein BI, Liu SM, Zivkovic N, Schaffer A, Chien LC, Blanco C. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar Disord.* 2011;13(4):387-95.
57. Alciati A, Gesuele F, Rizzi A, Sarzi-Puttini P, Foschi D. Childhood parental loss and bipolar spectrum in obese bariatric surgery candidates. *Int J Psychiatry Med.* 2011;41(2):155-71.

58. Baptista T, Sandia I, Fernandez E, Balzán L, Connell L, Uzcátegui E, et al. Metabolic syndrome and related variables, insulin resistance, leptin levels, and PPAR- $\gamma$  2 and leptin gene polymorphisms in a pedigree of subjects with bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr.* 2015;37(2):106-12.
59. Rosenblat JD, McIntyre RS. Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction? *Acta Psychiatr Scand.* Epub 2015 Mar 13.
60. Fornaro M, De Berardis D, De Pasquale C, Indelicato L, Pollice R, et al. Prevalence and clinical features associated to bipolar disorder-migraine comorbidity: a systematic review. *Compr Psychiatry.* 2015;56:1-16.

9



# Depressão bipolar

**Izabela G. Barbosa**  
**Antonio Lucio Teixeira**

## INTRODUÇÃO

Os termos *mania* e *melancolia* já eram empregados por volta de 400 a.C., por Hipócrates, para designar alterações do humor acompanhadas por perturbações do pensamento e da psicomotricidade, aproximando-se das descrições atuais do transtorno bipolar (TB). Com efeito, as classificações atuais, o *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5) e a *Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde* (CID-10), foram baseadas, em parte, nesses termos clássicos.

A ocorrência de episódios de mania (ou de hipomania) é a característica mais marcante do TB. No entanto, os quadros depressivos são tão ou mais incapacitantes que os episódios de mania.

O objetivo deste capítulo é discutir aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos da depressão bipolar.

## EPIDEMIOLOGIA

O TB afeta cerca de 2,4% da população mundial, com taxas homogêneas de prevalência entre diferentes regiões ou países. A prevalência do tipo I é estimada em 0,6%; a do tipo II, em 0,4%; e a dos demais tipos, em 1,4%.<sup>1</sup>



A idade média de início dos sintomas situa-se entre 15 e 19 anos, e mais de metade dos pacientes apresenta um episódio depressivo como quadro inicial.<sup>2</sup> Em um clássico estudo prospectivo, com tempo médio de acompanhamento de 12 anos, observou-se que indivíduos com o diagnóstico de TB tipo I apresentaram alterações do humor em 46,6% do tempo de duração do estudo, enquanto aqueles com o tipo II exibiram tais alterações 65,8% do tempo.<sup>3</sup> Nesse mesmo trabalho, os pacientes com TB tipo I apresentaram, ao longo da vida, três vezes mais sintomas depressivos do que maníacos ou hipomaníacos, enquanto aqueles com o tipo II mostraram 37 vezes mais sintomas depressivos que hipomaníacos.<sup>3</sup> A duração média de um episódio depressivo no TB tipo I é de 15 semanas,<sup>4</sup> sendo que o risco de novos episódios de humor permanece alto mesmo após 40 anos de doença.<sup>5</sup>

O episódio depressivo no TB está associado com elevadas morbidade e mortalidade. Por exemplo, a perda de dias de trabalho em razão da doença decorre principalmente da gravidade e da persistência dos sintomas depressivos, se comparados aos episódios de mania ou hipomania. A depressão bipolar associa-se a maior número de dias de trabalho perdidos em comparação ao episódio de depressão unipolar.<sup>6</sup>

A expectativa de vida de sujeitos bipolares é menor em comparação à população em geral, em parte em decorrência dos elevados índices de suicídio e da elevada frequência de comorbidades clínicas. Cerca de 30% dos pacientes apresentam tentativas de suicídio ao longo da vida, as quais ocorrem geralmente durante a fase depressiva do transtorno.<sup>7</sup> A presença de desesperança e a gravidade dos sintomas depressivos estão entre os principais fatores preditores de tentativa de suicídio.<sup>8</sup> A mortalidade por suicídio no TB é cerca de nove vezes maior que na população em geral.

A comorbidade, na doença bipolar, é mais regra que exceção. Entre as comorbidades clínicas mais comuns, destacam-se as patologias endócrino-metabólicas, como obesidade e diabetes melito, e as cardiovasculares. A sobreposição de comorbidades clínicas no TB é provavelmente multifatorial. Entre os diversos fatores, episódios depressivos podem se associar a aumento do apetite e preferência por alimentos doces, assim como redução da atividade física e hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHA), determinando elevação da pressão arterial, resistência à insulina e dislipidemia.<sup>9</sup>

## DIAGNÓSTICO

O TB tem recebido crescente atenção e popularização nos últimos anos. Esse fenômeno se deve, em parte, ao conceito de “espectro bipolar” difundido por Hagop Akiskal e outros autores, o qual contempla transtornos depressivos com episódios breves (i.e., com menos de quatro dias de duração) de elevação do humor, episódios recorrentes breves de curso cíclico, episódios depressivos disfóricos e estados mistos como integrantes do TB.

O conceito de “espectro bipolar” não é isento de controvérsias, sendo uma das questões a própria limitação dos sistemas classificatórios, como o DSM-5, que não permitem diferenciar a depressão unipolar da bipolar. O único critério diagnóstico para diferenciar episódios depressivos bipolares de unipolares é o histórico de episódios maníaco, hipomaníaco ou misto.

O TB é comumente diagnosticado como transtorno depressivo unipolar, o que contribui para a inadequada abordagem terapêutica inicial do paciente, como a indicação isolada de antidepressivos, sob o risco de indução de viradas maníacas ou mistas. Em contrapartida, o diagnóstico equivocado de doença bipolar em pacientes com transtorno depressivo unipolar contribui para maior prescrição de fármacos – como os antipsicóticos – para o paciente, expondo-o desnecessariamente a potenciais efeitos adversos.

Um percentual significativo de indivíduos com quadro depressivo não se recorda da ocorrência de episódios anteriores de elevação de humor. Assim, é necessário convocar familiares e/ou cônjuges para o devido esclarecimento. A dificuldade de identificação de episódios hipomaníacos ou maníacos prévios pode ser minimizada pelo rastreamento ativo do TB. Possíveis indicadores de depressão bipolar incluem: <sup>10</sup>

1. história familiar de TB
2. transtorno depressivo iniciado antes dos 25 anos de idade
3. presença de episódios depressivos frequentes de curta duração
4. presença de episódios depressivos graves
5. presença de sintomas atípicos, como hiperfagia, hipersonia e sensação de sentir-se pesado (*leaden paralysis*)
6. presença de sintomas psicóticos.

As características clínicas e epidemiológicas mais comuns na depressão bipolar em comparação à depressão unipolar estão descritas na Tabela 9.1.

**TABELA 9.1****Diferenças clínico-epidemiológicas entre as depressões unipolar e bipolar**

<b>Parâmetros</b>	<b>Depressão unipolar</b>	<b>Depressão bipolar</b>
Idade de início	> 25 anos	13-18 anos
Gênero	Feminino > masculino	Feminino = masculino
Modo de início	Insidioso	Súbito
Episódios mistos	Ausentes	Presentes
Pensamento acelerado e distratibilidade durante o episódio depressivo	+	++++
Desesperança	+++	++++
Impulsividade	+	++++
Agressividade	+	++++

Podem ser utilizados instrumentos de rastreamento de TB em pacientes com depressão, como o Questionário de Transtornos do Humor (MDQ, do inglês Mood Disorder Questionnaire), traduzido e validado para a língua portuguesa.<sup>11</sup> O MDQ é um questionário de autopreenchimento que contém 13 itens, os quais devem ser respondidos com “sim” ou “não”. A presença de pelo menos sete itens marcados com “sim” associada a comprometimento psicossocial moderado define o rastreamento positivo da doença. Para a população brasileira, o MDQ apresentou sensibilidade de 68,1% e especificidade de 63%.<sup>11</sup>

## **FISIOPATOLOGIA**

Evidências recentes apontam que o TB emerge a partir de uma complexa interação entre fatores genéticos e fatores ambientais, determinando disfunção de circuitos cerebrais, comprometimento de mecanismos de neuroplasticidade neuronal e alterações neuroimunoendócrinas.<sup>12</sup>

Cerca de 50% dos pacientes com TB têm em sua família algum outro membro acometido pela doença.<sup>2</sup> Estudos envolvendo gêmeos monozigóticos e dizigóticos apontam uma concordância de 40 a 80% e 10 a 20%, respectivamente. Reconhece-se, assim, a relevância da contribuição genética para o transtorno, sendo descrita herdabilidade de até 84%.<sup>13</sup>

Técnicas de neuroimagem estruturais e funcionais vêm sendo amplamente utilizadas para investigar a neurobiologia do TB. Revisões sistemáticas da literatura apontam como achados mais consistentes a redução volumétrica do córtex pré-frontal, principalmente em região dorsolateral, do córtex orbitofrontal, região subgenual, e das regiões ventrais e dorsais do córtex

anterior do cíngulo.<sup>14,15</sup> Em relação ao volume da amígdala, parece ocorrer variação de tamanho relacionada com a idade. Pacientes bipolares, na infância e adolescência, apresentam diminuição do volume da amígdala, enquanto aqueles em idade adulta evidenciam aumento e hiperatividade dessa estrutura.<sup>14,15</sup>

Há possível inter-relação entre estresse e alterações de cortisol, de parâmetros inflamatórios e de níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) na fisiopatologia do TB. A doença bipolar está associada com hiperatividade persistente do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHA),<sup>16</sup> o que pode ser observado também em depressões unipolares graves. Pacientes bipolares tendem a exibir um perfil pró-inflamatório independentemente da fase da doença, com aumento de citocinas e moléculas inflamatórias na circulação.<sup>17</sup> Os episódios de mania e depressão estão associados à exacerbação desse perfil pró-inflamatório sistêmico.<sup>17</sup>

O BDNF é o principal fator neurotrófico do sistema nervoso central, sendo particularmente abundante na amígdala, no hipocampo e no córtex pré-frontal, áreas envolvidas com a regulação do afeto/emoção e de diversos aspectos cognitivos, como atenção, memória e função executiva, afetados no TB.<sup>18</sup> Metanálises recentes demonstraram que pacientes em episódios de mania e/ou de depressão têm níveis circulantes reduzidos de BDNF em comparação a controles.<sup>19,20</sup> Como nos casos de hiperatividade do eixo HHA e do perfil pró-inflamatório sistêmico, a redução dos níveis de BDNF é também encontrada na depressão unipolar,<sup>18</sup> não sendo possível diferenciar esta da depressão bipolar a partir do estudo desses biomarcadores.

## TRATAMENTO

A abordagem da depressão bipolar é complexa e envolve estratégias farmacológicas (estabilizadores do humor, antipsicóticos, antidepressivos), tratamentos biológicos não farmacológicos (eletroconvulsoterapia, estimulação magnética transcraniana) e psicoterapia.

As principais diretrizes internacionais para o tratamento de depressão em pacientes com o diagnóstico de TB tipo I (Tab. 9.2) e tipo II (Tab. 9.3) foram consideradas neste capítulo.

**TABELA 9.2**

*Guidelines do tratamento agudo depressivo de pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar tipo I*

		World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) <sup>22</sup>	British Association of Psychopharmacology and the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (BAP) <sup>23</sup>	International Society of Bipolar Disorder (CANMAT-ISBD) <sup>24</sup>	Consenso do Grupo Internacional Farmacológico Baseado em Evidências para Tratamento de Depressão em Transtorno Bipolar Tipo I e Tipo II <sup>25</sup>
<b>Primeira linha</b>	Monoterapia	QTP, FLU, OLZ LMT, VPT	LMT, Li, VPT, ECT,* QTP	Li, LMT, QTP	Li, LMT, QTP
	Terapia combinada	OLZ + FLU, LMT + Li; MDF + TTO atual; N-Acis + Li ou VPT	ISRS + (Li ou VPT ou APA)	ISRS + (Li ou VPT); OLZ + ISRS; Li + VPT; BUP + (Li ou VPT)	
	Psicoterapia		Terapia interpessoal, terapia cognitivo-comportamental, terapia familiar	Terapia interpessoal e de ritmo social, terapia cognitivo-comportamental, terapia familiar	
<b>Segunda linha</b>	Monoterapia	CBZ; Li		VPT; CBZ; OLZ; ECT; lurasidona	VPT; CBZ; OLZ; FLU
	Terapia combinada	Li ou VPT + (SER ou VEN ou TOP ou INO ou Om-3 ou PAR ou BUP) ou TTO atual + (IMAO ou levotiroxina ou GBP) ou IMP + Li	ATC ou VEN + (Li ou VPT ou APA)	ISRS + QTP; LMT + (Li ou VPT); MDF + TTO atual; Li + CBZ; Li + PRX; VEN + (Li ou VPT); IMAO + Li; (APA ou Li ou VPT) + ATC; (Li ou VPT ou CBZ) + ISRS + LMT; QTP + LMT; lurasidona + (Li ou VPT)	Li ou VPT + (SER ou VEN ou BUP); LMT + TTO atual; QTP + TTO atual; MDF + TTO atual; AEC + TTO atual; AD + (Li ou VPT ou APA)
	Tratamentos não farmacológicos	TTO atual + (ECT ou privação do sono)			
<b>Não recomendado</b>				GBP, ARP ou ZPD como monoterapia; ZPD ou leviceratan como adjuntivo	

AEC = ácido etileicosapentaenoico; AD = antidepressivo; APA = antipsicótico atípico; ARP = aripiprazol; ATC = antidepressivo tricíclico; BUP = bupropiona; CBZ = carbamazepina; ECT = eletroconvulsoterapia; FLU = fluoxetina; GBP = gabapentina; INO = inositol; IMAO = inibidor da monoaminooxidase; IMP = imipramina; ISRS = inibidor seletivo da recaptção de serotonina; Li = lítio; LMT = lamotrigina; N-Acis = N-acetilcisteína; MDF = modafinil; OLZ = olanzapina; Om-3 = ômega 3; PAR = paroxetina; PRX = pramipexol; QTP = quetiapina; SER = sertralina; TOP = topiramato; TTO = tratamento; VEN = venlafaxina; VPT = valproato; ZPD = ziprasidona.

\*Considerar em caso de sintomas de elevado risco de suicídio, depressão grave durante a gravidez ou psicose associada.

**TABELA 9.3**

*Guidelines sobre tratamento agudo depressivo de pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar tipo II*

		World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) <sup>22</sup>	British Association of Psychopharmacology and the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (BAP) <sup>23</sup>	International Society of Bipolar Disorder (CANMAT-ISBD) <sup>24</sup>	Consenso do Grupo Internacional Farmacológico Baseado em Evidências para Tratamento de Depressão em Transtorno Bipolar Tipo I e Tipo II <sup>25</sup>
--	--	--	---	---	---

<b>Primeira linha</b>	Monoterapia	QTP		QTP
	Terapia combinada	PAR + (Li ou VPT)		
<b>Segunda linha</b>	Monoterapia	VPT	AD †	Li, LMT, VPT, AD, QTP; ISRS; PRX ZPD
	Terapia combinada			Li + VPT; AD + (Li ou VPT ou APA)

AD = antidepressivo; APA = antipsicótico atípico; ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina; Li = lítio; LMT = lamotrigina; PAR = paroxetina; PRX = pramipexol; QTP = quetiapina; VPT = valproato; ZPD = ziprazidona. †O uso de antidepressivos sozinho deve ser considerado com cuidado somente em pacientes que não apresentam história de episódios de mania.

Segundo o modelo proposto por Nivoli e colaboradores,<sup>21</sup> as diferentes abordagens terapêuticas foram classificadas nas seguintes categorias de tratamento:

1. primeira linha
2. segunda linha
3. não farmacológico
4. não recomendado

Foram definidos como “tratamentos de primeira linha”<sup>21</sup> todas as medicações ou intervenções com eficácia comprovada a partir de metanálises ou de ensaios clínicos randomizados que tenham mostrado superioridade a placebo, bem como superioridade ou equivalência a tratamento estabelecido. Foram incluídos nesse tópico: categorias A e B da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP);<sup>22</sup> nível I da British Association of Psychopharmacology and the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (BAP);<sup>23</sup> primeira linha da International Society of Bipolar Disorder (CANMAT-ISBD);<sup>24</sup> e a categoria 1 do Consenso do Grupo Internacional Farmacológico Baseado em Evidências para Tratamento de Depressão em Transtorno Bipolar Tipo I e Tipo II (ICG).<sup>25</sup>

Definiram-se como tratamentos de “segunda linha”<sup>21</sup> aqueles cuja evidência disponível decorre de estudos pequenos, não reproduzidos; estudos controlados ou abertos; estudos naturalísticos não controlados; grandes estudos retrospectivos (caso-controle); bem como relatos de casos e opiniões de especialistas. Foram incluídos nesse tópico: as categorias C e D das diretrizes da WFSBP;<sup>22</sup> as segunda e terceira linhas das diretrizes da CANMAT-ISBD;<sup>24</sup> os níveis II-IV das recomendações da BAP;<sup>23</sup> e as categorias 2 e 3 do ICG.<sup>25</sup>

Segundo a análise das diretrizes, pode-se concluir que o tratamento de episódios depressivos em pacientes com TB tipo I apresenta como primeira escolha as seguintes opções: lítio, lamotrigina ou quetiapina em monoterapia.<sup>22-25</sup> Como farmacoterapia associada, pode ser considerado o uso de antidepressivos, como os inibidores da recaptção de serotonina ou a bupropiona, sempre associados a um agente estabilizador do humor (lítio, valproato ou antipsicótico atípico).<sup>22-25</sup> Apesar da elevada frequência de episódios depressivos associados ao TB tipo II,<sup>4</sup> ainda há poucas evidências na literatura para o tratamento desses pacientes (Tab. 9.3). O medicamento com maior nível de evidência na literatura é a quetiapina em monoterapia.<sup>22,24</sup> Algoritmos de tratamento da depressão bipolar baseados em opinião de especialistas também têm sido propostos por sociedades de países não ocidentais.<sup>26</sup>

O uso de antidepressivos na depressão bipolar é bastante controverso. Além de questionamentos quanto à eficácia, suspeita-se que eles possam piorar a evolução do transtorno, além de induzir viragem para mania ou ciclagem rápida. Um recente estudo retrospectivo do registro de 3.240 pacientes bipolares observou que o uso isolado de antidepressivos está associado a elevado risco de viragem maníaca.<sup>27</sup> Entretanto, a prescrição de antidepressivo + estabilizador do humor não se associou à elevação do risco de viragem maníaca.<sup>27</sup> Visto que um número significativo de pacientes com depressão bipolar não responde a lítio, lamotrigina e quetiapina, pode ser considerado o uso de antidepressivos, desde que em combinação com estabilizadores do humor e/ou antipsicóticos atípicos em dose terapêutica. Os antidepressivos tricíclicos e os antidepressivos inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina devem ser evitados por sua associação a maior risco de viragem para mania.<sup>28,29</sup> Entre os inibidores da recaptção de serotonina, alguns protocolos recomendam evitar a paroxetina.<sup>30</sup> Os pacientes em uso de antidepressivos devem ser alertados a comunicar imediatamente qualquer alteração clínica, sobretudo a ocorrência de “melhora” brusca e mudanças no padrão de sono. Na vigência de virada para episódio maníaco ou hipomaníaco, o antidepressivo deve ser suspenso de imediato. Após a remissão do quadro depressivo, o medicamento não deve ser mantido por mais de oito semanas, pois sua manutenção não se associa a benefícios e pode induzir ciclagem rápida.<sup>31</sup>

Deve ser considerado o uso de antipsicóticos em caso de sintomas



psicóticos associados,<sup>23</sup> assim como o emprego de eletroconvulsoterapia, em casos de psicose associada, depressão grave durante a gravidez ou elevado risco de suicídio.<sup>23</sup> Diversas medicações vêm sendo propostas como adjuvantes ao tratamento da depressão bipolar, como modafinil,<sup>22,24,25</sup> ácido ômega 3,<sup>22</sup> N-acetilcisteína,<sup>22</sup> inositol<sup>22</sup> e celecoxib,<sup>32</sup> embora mais estudos de eficácia e/ou segurança sejam necessários.

Até o momento, existem poucos estudos que tenham avaliado de forma controlada e sistemática a eficácia da abordagem psicoterápica no TB. No entanto, reconhece-se o valor de intervenções psicoterápicas sobre o curso e o prognóstico da doença. Entre os possíveis papéis do terapeuta, destacam-se: educação sobre o TB, identificação e abordagem de comorbidades psiquiátricas, identificação e abordagem de fatores desencadeantes (p. ex., privação do sono) e sintomas subsindrômicos, bem como o incentivo de mudanças no estilo de vida do paciente e de sua família. As formas de psicoterapia sugeridas como adjuvantes ao tratamento farmacológico incluem: terapia interpessoal e de ritmos biológicos, terapia cognitivo-comportamental e terapia familiar.<sup>23,24</sup>

Métodos de rastreamento e condutas terapêuticas direcionados a comorbidades clínicas, bastante frequentes no TB, não são contemplados nas diretrizes internacionais. Apenas o CANMAT-ISBD<sup>24</sup> sugere avaliação inicial e seguimento periódico dos seguintes parâmetros laboratoriais e clínicos:

1. hemograma completo e contagem de plaquetas;
2. glicemia de jejum;
3. perfil lipídico (incluindo triglicerídeos, VLDL, LDL, HDL e colesterol total);
4. eletrólitos;
5. enzimas hepáticas (incluindo ALT, AST e GGT);
6. bilirrubinas;
7. tempo de protrombina e tempo parcial de tromboplastina;
8. ritmo de filtração glomerular;
9. urinálise;
10. exame toxicológico de urina;
11. creatinina;
12. *clearance* de creatinina de 24 horas (em caso de história de doença renal);



- 13.hormônio estimulante da tireoide (TSH);
- 14.eletrocardiograma (em caso de o paciente ter mais de 40 anos ou outra indicação);
- 15.prolactina sérica;
- 16.teste de gravidez (se relevante);
- 17.índice de massa corporal; e
- 18.reações adversas a drogas.

O tratamento de comorbidades psiquiátricas não é contemplado nas diretrizes internacionais, a despeito de mais da metade dos pacientes com TB apresentar outro diagnóstico psiquiátrico.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A depressão é a manifestação mais frequente do TB, estando associada a significativo comprometimento sócio-ocupacional dos pacientes. Distinguir a depressão bipolar da unipolar nem sempre é simples, sendo necessário investigar ativamente história pregressa de sintomas maníacos ou hipomaníacos. Embora existam várias opções terapêuticas, o tratamento da depressão bipolar permanece desafiante, exigindo sensibilidade clínica e atualização constante em psicofarmacologia.

## **REFERÊNCIAS**

1. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
2. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(2):120-5.
3. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(2):127-37.
4. Solomon DA, Leon AC, Coryell WH, Endicott J, Li C, Fiedorowicz JG, et al. Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(4):339-47.
5. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H. Recurrence of bipolar disorders and major depression: a life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253(5):236-40.
6. Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, Birnbaum H, Greenberg P, Hirschfeld RM, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1561-8.
7. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord*. 2010;12(1):1-9.

8. Abreu LN, Lafer B, Baca-Garcia E, Oquendo MA. Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(3):271-80.
9. Teixeira PJR, Rocha FL. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. *Rev Psiquiatr RS.* 2006;28(2):186-96.
10. Frye MA. Clinical practice. Bipolar disorder: a focus on depression. *N Engl J Med.* 2011;364(1):51-9.
11. Leão IA, Del Porto JA. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Brazil: the 32 item hypomania symptom check-list, first Revision (HCI-32-R1). *J Affect Disord.* 2012;140(3):215-21.
12. Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(1):110-33.
13. Merikangas K, Yu K. Genetic epidemiology of bipolar disorder. *Clin Neurosci Res.* 2002;2:127-41.
14. Kupferschmidt DA, Zakzanis KK. Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Res.* 2011;193(2):71-9.
15. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(5):699-771.
16. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-suprarrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2004;184:496-502.
17. Barbosa IG, Machado-Vieira R, Soares JC, Teixeira AL. The immunology of bipolar disorder. *Neuroimmunomodulation.* 2014;21(2-3):117-22.
18. Teixeira AL, Barbosa IG, Diniz BS, Kummer A. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function. *Biomark Med.* 2010;4(6):871-87.
19. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res.* 2011;45(8):995-1004.
20. Lin PY. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Neurosci Lett.* 2009;466(3):139-43.
21. Nivoli AM, Colom F, Murru A, Pacchiarotti I, Castro-Loli P, González-Pinto A, et al. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord.* 2011;129(1-3):14-26.
22. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11(2):81-109.
23. Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition - recommendations from the British Association for Psychopharmacology *Journal of Psychopharmacology.* *J Psychopharmacol.* 2009;23:346-88.
24. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord.* 2009;11(3):225-55.
25. Kasper S, Calabrese JR, Johnson G, Tajima O, Vieta E, Viguera A, et al. International Consensus Group on the Evidence-Based Pharmacological Treatment of Bipolar I and II Depression. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:1632-46.
26. Woo YS, Lee JG, Jeong JH, Kim MD, Sohn IK, Shim SH, et al. KOREAN Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder third revision. *Dovepress.* 2015;11:493-506.
27. Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, Larsson H, Lundholm C, Magnusson PK, et al. The risk of

- switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry*. 2014;171(10):1067-73.
28. Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(6):508-12.
  29. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):232-9.
  30. Fountoulakis KN. Refractoriness in bipolar disorder: definitions and evidence-based treatment. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(3):227-37.
  31. Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, Borrelli D, Baldassano CF, Kelley ME, et al. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(4):372-80.
  32. Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(2):87-94.

**10**



# Estados mistos e ciclagem rápida

**José Alberto Del Porto**  
**Luiz Paulo Grinberg**

## **ESTADOS MISTOS**

### **Da Antiguidade ao século XIX**

Embora as primeiras descrições do que hoje chamamos de *estados mistos* remontem à escola hipocrática,<sup>1</sup> foi Aretaeus (ou Aristeu) da Capadócia, que viveu em Alexandria no século I d.C., quem escreveu os principais textos que chegaram aos dias atuais, referentes à unidade da doença maníaco-depressiva.

Aretaeus assumiu que mania e melancolia não eram duas doenças distintas, mas manifestações da mesma condição mórbida. Certamente, em sua época, esses termos eram mais abrangentes do que hoje assumimos como seu significado. *Melancholia* (*melas* = negro; *cholé* = bile) baseia-se nas teorias humorais de Alcmaeon de Crotona (na Magna Grécia) e alude já à tristeza e ao temperamento correspondente. *Mania* tem etimologia e significados mais complexos, mas alude a estados de excitação, furor ou raiva. Escreveu Aretaeus, de acordo com citação de Marneros:<sup>1</sup> “Em muitos desses doentes a tristeza se torna melhor depois de variados períodos de tempo e se transforma em alegria; os pacientes podem então desenvolver um estado de mania”. Acrescentou ainda: “Em alguns pacientes a mania manifesta-se como euforia [...] Esse tipo de mania não deve causar maiores preocupações. No entanto, outros pacientes desenvolvem ataques de fúria”.<sup>1</sup>

Depreende-se, do exposto, que Aretaeus já havia observado o que se chama, hoje, de *mania disfórica*. Descreveu também o que se poderia chamar de depressão agitada: “[...] os melancólicos tendem à tristeza e ao desânimo; mas adicionalmente podem mudar para a raiva e a violência, e de fato passam parte de sua vida na loucura, fazendo coisas terríveis e humilhantes”. Verifica-se a existência, na mania disfórica e na depressão agitada, de uma mescla de sintomas de ambos os estados (depressão e mania), o que vem sedimentar a unidade do quadro nosológico.

## **Contribuições pré-kraepelinianas do século XIX**

Passando da Antiguidade ao século XIX, por motivos de concisão, encontram-se os conhecidos trabalhos de Falret. Depois de um breve texto publicado em 1851 (*De la folie circulaire*), Falret escreveu, em 1854, *Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancholique, et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongé*.<sup>2</sup> Esse trabalho foi traduzido para o inglês, com comentários, por Sedler,<sup>3</sup> no *American Journal of Psychiatry*, tornando-se, assim, de fácil acesso para o leitor atual.

Na verdade, Falret ateu-se, ao descrever a *folie circulaire*, às formas “puras” da doença bipolar, deixando o que hoje se chama de “estado misto” dentro da categoria mais ampla da “mania” (*la manie*), que incluía também várias outras condições. Sobre o que chamaríamos de “estado misto”, Falret escreveu: “Na mania ordinária observam-se ocasionalmente estados melancólicos de variados graus e duração. Algumas vezes os maníacos exibem um estado mais ou menos prolongado de depressão, antes que a mania se manifeste em sua totalidade”.<sup>2</sup> Sobre a melancolia ansiosa, Falret escreveu: “Há mesmo uma condição de melancolia ansiosa caracterizada por uma inquietação constante e agitação interior, que incapacita esses pacientes [...] e esse estado algumas vezes termina na agitação maníaca”.<sup>2</sup> Alude aqui, sem dúvida, ao estado misto atualmente chamado de *depressão agitada*.

Wilhelm Griesinger, um dos mais importantes psiquiatras alemães do século XIX, reconheceu também a existência de estados mistos de melancolia e excitação, escrevendo que, durante a transição de um estado para outro,

“um conglomerado de sintomas maníacos e depressivos pode ocorrer” (citado de acordo com Marneros<sup>1</sup> ).

Wernicke, no seu *Tratado de psiquiatria* ,<sup>4</sup> dedicou o 36º capítulo às “psicoses compostas”. Nele, incluiu a descrição clínica da “melancolia agitada”, na qual há intensa ansiedade, pressão para falar e fuga de ideias. A “melancolia agitada”, nessa concepção, combinaria elementos da série depressiva e da série maníaca.

## **Kraepelin e Weigandt**

Embora a descrição dos estados mistos tenha sido esboçada por diversos autores anteriores, sem dúvida foram Kraepelin e seu discípulo Weigandt os que mais bem sistematizaram seu estudo. De fato, a pedra angular para a formulação do conceito unitário, de Kraepelin, a respeito da enfermidade maníaco-depressiva foi o reconhecimento da existência dos estados mistos.

Wilhelm Weigandt nasceu em Wiesbaden, Alemanha, em 1870. Trabalhou com Kraepelin, em Heidelberg, e formulou seu trabalho sobre os estados mistos no fim da década de 1890. Weigandt morreu em 1939, com a idade de 60 anos, exercendo o cargo de professor da Clínica Psiquiátrica da Universidade de Hamburgo. De acordo com Salvatore e colaboradores,<sup>5</sup> o trabalho de Weigandt teria influenciado Kraepelin na formulação do seu conceito unitário da enfermidade maníaco-depressiva. O assunto é controverso, pois Weigandt era discípulo de Kraepelin, e é provável que ambos tenham trabalhado juntos na elaboração desses conceitos. De qualquer forma, Kraepelin faz menção a Weigandt, em uma nota de rodapé, em seu capítulo sobre os estados mistos.<sup>6</sup> Marneros<sup>1</sup> reconhece a dificuldade de estabelecer critérios de prioridade a respeito dos estados mistos, uma vez que Weigandt e Kraepelin trabalhavam juntos, mas afirma que, além de qualquer dúvida, o refinamento definitivo do conceito coube ao último.

Até o fim da década de 1890, Kraepelin tendia a dividir a enfermidade maníaco-depressiva em numerosos e complexos subtipos; porém, na sexta edição de seu *Tratado*, de 1899, Kraepelin adotou o ponto de vista unitário.

A monografia de Weigandt foi traduzida para o italiano por Salvatore e logo para o inglês.<sup>5</sup>

De acordo com Salvatore e colaboradores,<sup>5</sup> essa monografia serviu como pedra angular para a teoria unificadora de Kraepelin, no que diz respeito à

unificação da doença maníaco-depressiva, e teve grande influência na formulação dos diagnósticos psiquiátricos em seu tempo.

Weigandt remonta à tradição platônico-aristotélica ao dividir a atividade psíquica nos domínios do afeto, do pensamento e da atividade (motora). A mesma divisão iremos encontrar no manual de Kraepelin: emoção, volição e intelecto.

Nos estados “puros”, maníacos ou depressivos, os três domínios encontram-se alterados na mesma direção. Na mania “ortodoxa”, por exemplo, há fuga de ideias, exaltação do humor e aumento da atividade motora. Na depressão “pura”, há inibição do pensamento, lentificação psicomotora e humor triste. Nos estados mistos, de 1899, ao contrário, haveria alterações em diferentes direções, considerando as áreas do afeto, da atividade e do pensamento. A classificação de Weigandt dos estados mistos pode ser vista na Tabela 10.1.

**TABELA 10.1**

Classificação dos estados mistos segundo Weigandt

Designação	Afeto	Atividade	Pensamento
Mania	+	+	+
Mania furiosa	-	+	+
Depressão agitada	-	+	-
Depressão	-	-	-
Mania improdutiva	+	+	-
Estupor maníaco	+	-	-
Depressão com fuga de ideias	-	-	+
Mania com inibição motora	+	-	+

Fonte: Weigandt citado por Salvatore e colaboradores.<sup>5</sup>

Weigandt estudou principalmente três formas de estados mistos, aquelas que, para ele, tinham maior importância clínica: a depressão agitada, a mania improdutiva e o estupor maníaco. Ele teria sido o primeiro a empregar o termo *depressão agitada*, dando-lhe precisa descrição clínica.

É importante mencionar que Weigandt considerava os estados mistos não apenas como formas de transição (da mania para a depressão, ou vice-versa), mas também como estados que poderiam começar e terminar com características mistas, sendo, às vezes, de prolongada duração:

Há estados mistos que não duram apenas horas ou dias, mas semanas, meses, ou mesmo anos, e são precedidos por mania típica ou depressão. Outros [pacientes] mostram características mistas durante



todo o episódio [...] Alguns pacientes têm apenas estados mistos durante todo o curso da doença.<sup>5</sup>

De acordo com Weigandt, menos de 30% dos pacientes (estudados em Heidelberg) estariam livres de qualquer característica mista, o que se alinha em conformidade com algumas estatísticas de autores contemporâneos.

É interessante notar que duas observações de Weigandt e Kraepelin foram posteriormente confirmadas por autores atuais: a maior ocorrência no sexo feminino e a alta prevalência entre os indivíduos com transtorno bipolar (TB) (os trabalhos que usam definições mais amplas, por exemplo, que a *do Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – DSM-IV* chegam a indicar que esses quadros afetam cerca de 60% dos pacientes).

Na oitava edição de seu Tratado, Kraepelin (ver a tradução inglesa de 1919) classificou os estados mistos de forma muito semelhante à adotada por Weigandt, como mostra a Tabela 10.2.

**TABELA 10.2**

Classificação dos estados mistos segundo Kraepelin

Tipos	Humor	Atividade	Pensamento
Mania ansiosa ou depressiva	–	+	+
Depressão agitada	–	+	–
Mania com inibição do pensamento	+	+	–
Estupor maníaco	+	–	–
Depressão com fuga de ideias	–	–	+
Mania inibida	+	–	+

Fonte: Kraepelin.<sup>6</sup>

Entre os contemporâneos de Kraepelin, o conceito de estados mistos foi bem acolhido. Bleuler, no seu *Tratado de psiquiatria*, descreve (trazendo uma fotografia da paciente) um caso de estado misto, caracterizado por: “[...] inibição psicomotora, com euforia (inconstante); o impulso à atividade levou a paciente a enfeitar sua cabeça com flores e colares”.<sup>7</sup>

## **Críticas a Kraepelin: Jaspers e Schneider**

Nem todos aceitaram o conceito de estados mistos, já a partir de sua formulação. Pareceu a Jaspers inaceitável a tentativa de “quebrar” a enfermidade maníaco-depressiva nas esferas afetiva, intelectual e conativa. Afirmou ele: “O procedimento é ambíguo, uma vez que conexões dotadas de

significado são abordadas como componentes objetivos da vida psíquica (capazes de ser separados e mecanicamente combinados)”.<sup>8</sup>

Kurt Schneider<sup>9</sup> foi ainda mais enfático: “Nós não mais acreditamos nos estados mistos. [...] O que pode dar a aparência de estados mistos consiste na mudança de um estado para outro, de tal forma que podemos chamá-los simplesmente de ciclotimia”. (Obs.: *ciclotimia* era o termo empregado por Schneider para a doença maníaco-depressiva como um todo.)

## **A classificação de Karl Leonhard**

Karl Leonhard, em seu famoso livro *A classificação das psicoses endógenas*,<sup>10</sup> divide as psicoses fásicas em: (1) monopulares (mania, melancolia, depressões, euforias) e (2) bipolares (doença maníaco-depressiva e psicoses cicloides). Segundo o autor, as formas bipolares seriam polimorfas, enquanto as monopulares seriam “puras”. As formas bipolares exibiriam, quase sempre, mesclas de sintomas (“[...] O rápido curso de todas essas variações não pode ser avaliado como a expressão de fases distintas, mas mostra, sim, o potencial da doença em exibir características do polo oposto”). Depreende-se, do exposto, que Leonhard não só aceitava, mas enfatizava, a importância das características “mistas” nas formas bipolares da doença. Mesmo nas formas ditas “puras” (monopulares, na nomenclatura que o autor utilizava) é interessante notar que, já a partir dos nomes escolhidos, infere-se a existência (explicitamente negada) de características mistas. Assim, por exemplo, em sua classificação das “euforias puras”, Leonhard usa os termos:

1. euforia improdutiva
2. euforia hipocondríaca
3. euforia entusiástica
4. euforia confabulatória
5. euforia não participativa

O que seria uma euforia hipocondríaca, senão uma forma de estado misto? Assim o autor refere-se às euforias hipocondríacas:

[...] Os pacientes queixam-se de maneira vívida a respeito de seus problemas e parecem sofrer, mas sua expressão facial é de humor

eufórico. [...] As queixas assumem caracter querelante, mas o humor eupórico permanece presente.<sup>10</sup>

As “psicoses cicloides”, um dos dois subgrupos das psicoses bipolares (o outro é o da psicose maníaco-depressiva), segundo Leonhard,<sup>10</sup> incluem as formas:

1. psicose de angústia-felicidade
2. psicose confusional excitada-inibida
3. psicose da motilidade hipercinética-acinética

Vale lembrar o caráter polimórfico e variável desses quadros em um mesmo episódio, em que as manifestações dos polos opostos se mesclam e se sucedem com rapidez. Provavelmente, várias dessas psicoses cicloides seriam, hoje, tidas como estados mistos, embora boa parte delas tenha características (de acordo com o DSM-IV) “esquizoafetivas”.<sup>11</sup> (Para Leonhard, o conceito norte-americano de transtorno esquizoafetivo englobaria parte das psicoses cicloides e parte das esquizofrenias não sistemáticas, ou seja, de bom prognóstico.)<sup>10</sup>

## **O movimento neo-kraepeliniano**

No período em que a psicanálise dominou o ensino da psiquiatria, pelo menos nos Estados Unidos e em sua órbita de influência, o diagnóstico psiquiátrico passou a segundo plano. O que importava eram os conflitos inconscientes, subjacentes aos sintomas; as doenças não seriam mais do que “formas de reação”. Somente por volta dos primeiros anos da década de 1970, e, de modo mais acentuado, a partir de 1975, a situação veio a se transformar, revitalizando-se o diagnóstico na psiquiatria. Os primeiros esforços vieram do grupo de Saint Louis, Missouri (da Universidade George Washington), liderado por Eli Robins (que editou o livro de Leonhard em inglês), o principal mentor dos critérios diagnósticos operacionais (chamados, por tradição, de “critérios de Feighner”). Com a revitalização da importância do diagnóstico, ressurgiu o interesse pelo estudo da obra de Kraepelin, nos Estados Unidos, a ponto de os autores que escreviam sobre o tema serem chamados de “neo-kraepelinianos”. Com isso, ressurgiu o interesse pelo estudo dos estados mistos.

Muitos trabalhos começaram a ser publicados sobre o assunto, embora os critérios variassem de um autor para outro. Em seu famoso livro sobre a doença maniaco-depressiva, Goodwin e Jamison<sup>12</sup> trazem uma tabela com as taxas de estados mistos, segundo diferentes autores. Nota-se a discrepância entre as taxas, que reproduzimos na Tabela 10.3, modificada em sua forma.

**TABELA 10.3**

Taxas de estados mistos, segundo vários autores

Winokur e colaboradores, 1969	16%
Kotin e Goowin, 1972	65%
Himmelhoch, 1976	31%
Akiskal e Puzantian, 1979	25%
Nunn, 1979	36%
Secunda e colaboradores, 1985	44%
Prien e colaboradores, 1988	67%
Post e colaboradores, 1989	46%

Fonte: Adaptada de Goodwin e Jamison.<sup>12</sup>

Certamente, as diferenças entre os autores devem-se aos diferentes critérios utilizados para a definição dos estados mistos.

## **Críticas ao DSM-IV e ao DSM-5**

O DSM-IV traz critérios excessivamente rígidos e estritos para a definição dos estados mistos. De acordo com o texto:

Um episódio misto caracteriza-se por um período de tempo (no mínimo, uma semana) durante o qual são satisfeitos os critérios tanto para episódio maniaco quanto para episódio depressivo maior, durante quase todos os dias. O indivíduo apresenta uma rápida alternância do humor (tristeza, irritabilidade, euforia) acompanhada dos sintomas de um episódio maniaco e de um episódio depressivo maior. A apresentação sintomática frequentemente envolve agitação, insônia, desregulação do apetite, aspectos psicóticos e comportamento suicida. A perturbação deve ser suficientemente grave para causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou ocupacional ou exigir a hospitalização, ou é marcada pela presença de sintomas psicóticos.<sup>11</sup>

O preenchimento pleno de critérios para episódio depressivo maior, concomitantemente ao preenchimento completo de critérios para episódio

maníaco, por uma semana, para muitos autores, simplesmente não existe. Seria, dessa forma, impossível fazer o diagnóstico de episódio misto pelas regras do DSM-IV. Não seria demais lembrar que essa definição não encontra respaldo nos criadores do conceito (Kraepelin e Weigandt), para quem os episódios mistos teriam uma mescla de sintomas de polos opostos (nunca todos ao mesmo tempo). Mais ainda, segundo a quarta edição do manual, há uma confusão entre episódio misto e ciclos ultrarrápidos, como se depreende do emprego das palavras “rápida alternância”. Os ciclos rápidos e ultrarrápidos são diferentes dos episódios mistos.

No DSM-5, o diagnóstico de episódio misto foi retirado como subtipo diagnóstico, permanecendo como um *especificador*, válido para os episódios de mania, hipomania e mesmo para depressão maior.<sup>13</sup>

O DSM-IV e o DSM-IV-TR exigiam a presença de critérios *completos* para mania e depressão, quase todos os dias, por no mínimo uma semana, para o diagnóstico de episódio misto. Evidentemente, tal exigência tornava muito rara a identificação de um episódio desse tipo, por ser demasiado restritiva e não condizer com a observação clínica. Mais ainda, tal “diagnóstico” opunha-se à tradição psiquiátrica iniciada com Kraepelin e Weigandt, que se utilizaram de critérios muito mais flexíveis para suas descrições dos “estados mistos”.

O DSM-5 permite o diagnóstico de episódio misto desde que existam pelo menos três características do polo oposto. Tal mudança ampliará a possibilidade de diagnóstico correto de episódio com características mistas para um número maior de pacientes, que passarão a se beneficiar dos tratamentos adequados.<sup>14-16</sup> No entanto, a quinta edição do manual ainda exclui da definição de estados mistos as características mais importantes do quadro, segundo Koukopoulos e colaboradores:<sup>17</sup> a agitação psicomotora, a irritabilidade e a intensa angústia. O DSM-5 fez o erro de combinar, nos estados mistos, apenas aquelas características que não se sobrepõem nos critérios diagnósticos de cada quadro isolado. A agitação psicomotora, assim como a irritabilidade e a distraibilidade, pode fazer parte de ambos os quadros (maníacos e depressivos). Como imaginar a combinação simultânea de características totalmente antagônicas, como humor depressivo e euforia e grandiosidade? A “depressão mista”, segundo Koukopoulos e colaboradores,<sup>17</sup> caracteriza-se justamente pela associação de humor

acentuadamente irritável com agitação psíquica e/ou motora – as exatas características que foram excluídas pelo DSM-5.

O manual permite o uso do especificador “misto” não apenas para o TB tipo I, mas também para o tipo II e para a depressão unipolar. O que seria uma depressão unipolar com estado misto (com pelo menos três critérios para o episódio do polo oposto)? Naturalmente, muitos objetarão que, na verdade, se trata de um quadro bipolar, e não de depressão unipolar. O próprio DSM-5 traz a ressalva de que características mistas em um episódio depressivo maior constituem-se em um fator de risco significativo para o desenvolvimento de bipolaridade. O texto alerta, ainda, para a necessidade da monitoração do tratamento, nesses casos, presumivelmente pelo maior risco de indução à virada para a mania.

Espera-se que a CID-11 (*Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde*, da Organização Mundial da Saúde), em vias de ser publicada, possa trazer uma melhor definição para os estados mistos, que até agora não foram adequadamente contemplados pelos diferentes DSMs. De acordo com os esboços preliminares da CID-11, quando os sintomas depressivos predominam em um episódio misto, os sintomas “contrapolares” (maníacos) são: irritabilidade, pensamentos acelerados, tendência a falar muito e agitação psicomotora. Inversamente, quando os sintomas maníacos predominam, os sintomas “contrapolares” mais comuns são: humor disfórico, crenças de desvalia, desesperança ou desamparo e ideias de suicídio. No entanto, como a versão definitiva da CID-11 ainda não foi publicada, resta saber se essas contribuições serão de fato incorporadas à classificação da Organização Mundial da Saúde.

## **A concepção de Akiskal: temperamentos e doença bipolar**

Segundo Marneros,<sup>1</sup> a contribuição mais importante para o estudo dos estados mistos, desde Kraepelin, foi feita por Hagop Akiskal.<sup>18,19</sup>

De acordo com a formulação de Akiskal,<sup>19</sup> os estados mistos emergem quando um episódio afetivo se manifesta sobre um temperamento de polaridade oposta – por exemplo, um episódio maníaco ocorrendo em uma pessoa com temperamento depressivo; ou um episódio maníaco em alguém com temperamento hipertímico. Da mesma forma, a instabilidade do

temperamento ciclotímico poderia transformar um episódio depressivo em estado misto.

A mescla dos sintomas afetivos com o temperamento de base pode dar origem, de acordo com a formulação de Akiskal,<sup>19</sup> a três diferentes tipos de estados mistos:

- a) temperamento depressivo + episódio maníaco
- b) temperamento ciclotímico + depressão maior
- c) temperamento hipertímico + depressão maior

A situação descrita em (A) costuma produzir estados mistos de tipo psicótico, com características incongruentes com o humor. Observam-se, concomitantemente, crises de choro, euforia, aceleração do pensamento, grandiosidade, hipersexualidade, ideação suicida, irritabilidade, raiva, agitação psicomotora, insônia grave, delírios de perseguição, alucinações auditivas e perplexidade. Com frequência, pode se associar ao abuso e dependência de álcool.

A situação descrita em (B) caracteriza-se mais frequentemente por humor depressivo, hiperfagia, hipersonia, fadiga – sintomas que podem se associar a aceleração dos pensamentos, jocosidade, hipersexualidade impulsiva e outras manifestações de desinibição do comportamento (jogo patológico, tentativas dramáticas de suicídio, etc.). O abuso de álcool e de estimulantes é uma complicação frequente.

A situação descrita em (C) caracteriza-se por disforia, irascibilidade, agitação sobre um fundo de inibição motora, extrema fadiga com aceleração dos pensamentos, insônia, excitação sexual, manifestações histriônicas associadas à expressão genuína de intenso sofrimento. Também nesses casos o abuso de álcool e estimulantes é bastante frequente.

Há pouco tempo, Hantouche e colaboradores,<sup>20</sup> em estudo realizado na França (EPIMAN), confirmaram estatisticamente algumas das formulações feitas por Akiskal (“Temperamento em mulheres parece contribuir para a gênese de mania mista [disfórica] de acordo com a hipótese de oposição de temperamento e polaridades de episódio de Akiskal.”).

Todos esses estudos convergem em assinalar a importância e a atualidade da questão dos estados mistos, não só como desafio para a terapêutica, mas também para a formulação de novos modelos teóricos concernentes ao



diagnóstico (p. ex., enfatizando a importância da interação do temperamento com os modos de adoecer).

## **Contribuições de Athanasios Koukopoulos**

Athanasios Koukopoulos, falecido em 2013, foi autor de muitas críticas às diversas edições do DSM no que tange aos transtornos do humor e, em particular, aos estados mistos.<sup>17,21</sup> Segundo o autor, para o diagnóstico dos estados mistos depressivos seriam requeridos pelo menos três dos seguintes itens: agitação psicomotora ou “tensão interior”, aceleração dos pensamentos ou “pressão de ideias”, irritabilidade ou ataques de raiva não provocados, ausência de retardo psicomotor, tendência a falar muito, descrição dramática do próprio sofrimento ou crises de choro, labilidade do humor ou acentuada reatividade e insônia precoce.

## **CICLAGEM RÁPIDA**

O termo *ciclagem rápida* foi cunhado por Dunner e Fieve,<sup>22</sup> em 1974, ao estudarem pacientes que não respondiam satisfatoriamente ao lítio. Já Kraepelin<sup>23</sup> havia estudado de modo sistemático as diferentes formas de evolução da doença, incluindo aquelas com múltiplos episódios por ano e breves intervalos livres de sintomas.

Dunner e Fieve<sup>22</sup> observaram que a maior parte dos pacientes que não respondiam ao lítio pertencia ao grupo com quatro ou mais episódios por ano, e chamaram-nos de *cicladores rápidos* (CRs). Em trabalho subsequente, Wehr e Goodwin<sup>24</sup> replicaram os achados de Dunner e Fieve e, além disso, propuseram que os antidepressivos poderiam contribuir para a manifestação da ciclagem rápida.

O DSM-IV<sup>11</sup> inclui a ciclagem rápida como um especificador para descrever o curso longitudinal da doença, mas não a considera como um subtipo específico. A CID-10 não a menciona.<sup>25</sup>

De acordo com o DSM-IV, a ciclagem rápida é definida pela ocorrência de quatro ou mais episódios da doença nos últimos 12 meses.<sup>11</sup> Os episódios devem preencher os critérios para mania, depressão ou episódio misto e ser delimitados por um período de completa remissão ou mudança para o polo oposto (nesse caso, não há necessidade de intervalo entre os episódios). O



termo é aplicável tanto para o transtorno tipo I quanto tipo II. A ciclagem rápida parece ocorrer em taxas semelhantes entre esses dois tipos de bipolares, embora o tema ainda comporte discussões. Ela é rara entre os unipolares, e, quando ocorre, a história familiar geralmente inclui casos de doença bipolar, fazendo supor que esses indivíduos pertençam ao grupo bipolar.

Discutem os autores se o ponto de corte adotado (quatro episódios por ano) reflete uma distribuição bimodal ou se a distribuição da frequência dos episódios se faz de forma contínua.<sup>26,27</sup> A última proposta tem prevalecido.

Uma vez que a maioria dos estudos sobre a ciclagem rápida é feita em centros especializados, que atendem casos mais graves da doença, não há muitos dados a respeito de sua prevalência na comunidade. As taxas concernentes a amostras clínicas variam entre 13 e 24% dos casos atendidos. São citadas também taxas entre 5 e 10% dos pacientes que recebem atendimento.

Diversos estudos, entre os quais uma metanálise de Tondo e colaboradores,<sup>28</sup> convergem em assinalar a maior prevalência da ciclagem rápida entre as mulheres (70% dos casos) em relação aos homens.

A idade de início é dividida, por alguns autores (como Fujiwara e colaboradores<sup>29</sup>), em precoce (até 25 anos) e tardia (após os 26 anos). Ainda não se sabe se essas duas formas de início da doença se correlacionam com a evolução e a resposta ao tratamento. Fujiwara e colaboradores<sup>29</sup> sugeriram que as formas de início precoce podem responder melhor à carbamazepina, enquanto aquelas de início tardio responderiam bem aos sais de lítio. Em geral, acredita-se que a ciclagem rápida ocorra mais tardiamente no curso da doença, refletindo os mecanismos subjacentes ao *kindling* (fenômeno que alude a maior frequência dos episódios e menores intervalos livres, com a evolução da doença). A ciclagem rápida mais tardia pode também ser decorrente do uso excessivo de antidepressivos. O conceito de que a ciclagem rápida é uma manifestação tardia da doença não tem o respaldo de todos os investigadores.<sup>26</sup>

Os estudos de Coryell e colaboradores<sup>26</sup> e de Maj e colaboradores<sup>30</sup> contrariam a noção de que a ciclagem rápida seja a expressão tardia de um curso deteriorante: ambos os trabalhos mostraram que, após um seguimento de cinco anos, apenas uma minoria dos pacientes continuava exibindo o padrão de ciclagem rápida.

Entre os fatores precipitantes da ciclagem rápida, além do uso de antidepressivos (particularmente tricíclicos), encontram-se as disfunções tireoidianas. Nem todos os autores, no entanto, dão suporte a essa associação. Além disso, a maioria dos estudos não mostra agregação familiar para a ciclagem rápida.<sup>30</sup>

Os CRs são geralmente considerados como um grupo mais refratário ao tratamento, conforme veremos a seguir. Desde o artigo original de Dunner e Fiever,<sup>22</sup> observou-se a menor resposta desses pacientes ao lítio; estudos posteriores sugeriram que eles também não respondem adequadamente aos anticonvulsivantes.<sup>27</sup> No entanto, pesquisas mais recentes indicam que os CRs podem responder bem ao lítio, desde que os antidepressivos sejam evitados.

De acordo com Goodwin e Jamison,<sup>27</sup> quando se analisam os dados disponíveis até agora sobre a ciclagem rápida, a tendência é considerá-la como um extremo no espectro da ciclicidade. A condição, no entanto, não parece ser uma característica estável ao longo do tempo; dessa forma, um determinado paciente poderia passar por uma fase de ciclos rápidos, para depois retornar a um padrão de menor ciclicidade.

## **TRATAMENTO DOS ESTADOS MISTOS E DA CICLAGEM RÁPIDA**

### **Tratamento dos estados mistos: considerações gerais**

Segundo Krüger e colaboradores,<sup>31</sup> a *dessincronização* entre os processos de pensamento e motricidade presente nos estados mistos torna a abordagem terapêutica dessa condição uma situação bastante complexa, que não deve ser reduzida simplesmente ao tratamento concomitante da mania e da depressão. A presença de sintomas psicóticos, inquietação psicomotora grave, sintomas catatônicos, labilidade do humor e risco de suicídio acaba determinando uma conduta medicamentosa norteada muito mais pela polifarmácia.<sup>31</sup> Além disso, comorbidades psiquiátricas com o Eixo I (abuso de substâncias/álcool, transtornos de ansiedade) ou com o Eixo II (transtornos da personalidade) devem também ser consideradas e tratadas.

Comparativamente aos estados maníacos ou de depressão pura, pacientes em estado misto costumam apresentar episódios com duração mais longa e

desfechos menos favoráveis, tanto no tratamento agudo quanto na manutenção. Em um estudo naturalístico com *follow-up* de cinco anos, Keller e colaboradores<sup>32</sup> verificaram que pacientes com ciclagem rápida/estados mistos tratados com doses adequadas de estabilizadores do humor e/ou antipsicóticos apresentavam maiores chances de cronificação. Maior tempo médio para a recuperação de um primeiro episódio índice e maiores chances de recorrência se comparados a pacientes com mania pura, após seis meses (36 vs. 20%), após um ano (57 vs. 48%) e após cinco anos (91 vs. 81%).<sup>32</sup>

O fato de que os antidepressivos pioram a labilidade do humor e podem induzir virada maníaca ou precipitação de um episódio misto obriga-nos a considerar que o primeiro passo no tratamento de tais estados é a diminuição gradativa e suspensão desses medicamentos. Usando um critério ampliado de diagnóstico que incluiu a presença de dois ou mais sintomas maníacos em um episódio de depressão bipolar, Goldberg e colaboradores<sup>33</sup> verificaram que, comparativamente aos pacientes que não haviam recebido antidepressivos (ADs), o grupo a que se prescreveu esses fármacos apresentou sintomatologia maníaca mais grave.<sup>33</sup>

Além dos ADs, devemos atentar para outras substâncias que, sabidamente, podem produzir aceleração dos ciclos, como estimulantes, simpatomiméticos, relaxantes musculares ou corticosteroides, e, do mesmo modo, suspendê-las.

A seguir, descreveremos de maneira resumida alguns dos principais ensaios clínicos que avaliaram a eficácia de lítio, anticonvulsivantes e antipsicóticos atípicos tanto no tratamento da fase aguda como na profilaxia dos estados mistos. Posteriormente, abordaremos as recomendações de alguns dos principais algoritmos para o tratamento dos episódios bipolares mistos e, em seguida, passaremos à abordagem do tratamento da ciclagem rápida.

## **Fase aguda**

Dada a intensa flutuação e instabilidade do humor, assim como a ocorrência simultânea de sintomas depressivos e maníacos que definem os estados mistos (EMs), faz-se necessário, nesses quadros, uma intervenção rápida – o que, na prática, limita as opções terapêuticas disponíveis atualmente.

Em relação ao tratamento da fase aguda, os dados científicos são escassos, uma vez que a maioria dos ensaios clínicos controlados, via de regra, não

costuma incluir amostras homogêneas de pacientes em EMs. Apesar de sua relevância clínica, a distinção entre mania pura e EM passou a ser considerada na randomização de pacientes nos ensaios clínicos apenas em um período relativamente mais recente. Outra limitação desses trabalhos é o fato de que nem todos os estudos utilizam instrumentos específicos para avaliar a sintomatologia depressiva e maníaca.

### ***Lítio***

Alguns trabalhos com um número pequeno de pacientes têm sugerido que o EM é um preditor de resposta negativa à *litioterapia*. Em um estudo duplo-cego com duração de três semanas, que comparou a eficácia de lítio *versus* valproato em 27 pacientes em mania aguda, verificou-se que, entre os pacientes que obtiveram resposta (9/14 com valproato e 12/13 com lítio), aqueles com escores mais elevados para ansiedade ou depressão [NT] responderam melhor ao valproato e pior ao lítio.<sup>34</sup>

### ***Valproato***

Assim como em relação à ciclagem rápida, alguns autores enfatizam que a presença de sintomas depressivos na mania aguda representa um preditor de resposta positiva ao *valproato*. Entretanto, um estudo retrospectivo, que incluiu 120 pacientes hospitalizados em episódio de mania aguda (58% EMs), [NT] não verificou diferenças significativas entre os grupos “mania pura” *versus* “episódio misto” relativamente à remissão e ao tempo para receber alta, sugerindo uma eficácia comparável entre lítio (74%), valproato (79%) e carbamazepina (82%). Vale ressaltar que, segundo os autores, dois fatores nesse estudo poderiam explicar o contraste com os achados da literatura: primeiro, as concentrações plasmáticas de valproato foram significativamente menores no grupo da mania mista ( $64,6 \pm 12,8 \mu\text{g/mL}$ ) *versus* mania pura ( $84,7 \pm 13,9 \mu\text{g/mL}$ ,  $p < 0,05$ ); segundo, o *tempo necessário para se atingir níveis terapêuticos adequados* mostrou ser um preditor de remissão, tendo sido significativamente maior no grupo tratado com valproato ( $14,7 \pm 12$  d) *versus* lítio ( $11,9 \pm 10$  d) *versus* carbamazepina ( $9,8 \pm 8,7$  d).<sup>35</sup> Os autores recomendam que níveis terapêuticos de valproato podem ser alcançados com

segurança e boa resposta em um prazo de cinco dias a uma dosagem de 20 mg/kg.<sup>35</sup>

### ***Carbamazepina***

Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego multicêntrico com duração de três semanas, que incluiu 204 pacientes em episódio de mania aguda – dos quais 108 (52,9%) apresentavam estados mistos –, Weisler e colaboradores<sup>36</sup> verificaram que a carbamazepina de liberação lenta em monoterapia *versus* placebo produziu uma diminuição significativa do ponto de vista estatístico nos escores da Young Mania Rating Scale (YMRS) (*desfecho primário*), a partir da segunda semana de tratamento. As taxas de resposta foram, respectivamente, 41,5 *versus* 22,4% ( $p = 0,0074$ ). A análise estratificada revelou efeitos semelhantes quando se comparou mania pura a EM. No entanto, devido ao efeito placebo maior no subgrupo dos pacientes com EM, a mudança nos escores da YMRS só apresentou significância no subgrupo mania pura ( $p = 0,0092$ ). Uma análise *post hoc* desse trabalho verificou uma tendência em favor dos efeitos antidepressivos (Hamilton Depression Rating Scale – HAM-D) da carbamazepina de liberação lenta *versus* placebo nos pacientes com EM.

### ***Oxcarbazepina***

Um estudo retrospectivo realizado por meio da análise de prontuários de 42 pacientes bipolares refratários a tratamento – incluindo 22 indivíduos em EM (52%) e apenas dois com ciclagem rápida – verificou que a oxcarbazepina (em monoterapia ou em associação ao lítio e/ou valproato) produziu uma resposta clínica (Clinical Global Impressions – Improvement Scale – CGI-I) entre moderada (40,5%) e acentuada (16,6%), principalmente nos pacientes que receberam pelo menos quatro semanas de tratamento. Vinte e dois pacientes abandonaram o tratamento: 10 por falta de eficácia e 12 devido a efeitos colaterais, sobretudo sedação (40%).<sup>37</sup>

Um estudo aberto prospectivo com 18 pacientes que não responderam a lítio (0,53-0,87 mEq/L), dos quais seis em EM, verificou que a associação de oxcarbazepina durante oito semanas produziu uma resposta [NT] em 11 pacientes (61%) – sete dos quais em mania/EM e quatro em depressão. Entre

os que responderam, sete (63,6%) se mantiveram estabilizados [NT] durante o seguimento de um ano, e três apresentaram recorrências depressivas (dois por baixa adesão).<sup>38</sup>

### ***Outros anticonvulsivantes***

A *lamotrigina*, no tratamento de episódios mistos em fase aguda, fica limitada, uma vez que, dado o risco de *rash* cutâneo – e, em situações mais graves, síndrome de Stevens-Johnson –, esse medicamento deve ser titulado muito gradualmente (25 mg a cada duas semanas).<sup>31</sup>

Em um estudo aberto com duração de 48 semanas realizado por Calabrese e colaboradores,<sup>39</sup> que incluiu 75 pacientes bipolares resistentes a tratamento convencional, a *lamotrigina add-on* produziu *rash* cutâneo benigno em 11 a 14% dos indivíduos (com doses, respectivamente, de 50 e 200 mg/d), comparável ao grupo placebo (11%). Sabe-se que, em pacientes epiléticos adultos tratados com *lamotrigina*, a taxa de *rash* grave que requer hospitalização costuma ser de 0,3%, ocorre entre a segunda e a oitava semana de tratamento e está associada ao aumento muito rápido de doses e associação ao valproato [NT].<sup>39</sup>

A eficácia da *gabapentina add-on* a lítio ou valproato foi testada em 21 pacientes bipolares tipo I com EM em um estudo aberto com duração de oito semanas. Entre os 47,6% que responderam (HAM-D, YMRS e CGI), houve redução significativa ( $p < 0,0001$ ) somente em relação aos sintomas depressivos, que perdurou entre 4 e 12 meses.<sup>40</sup>

### ***Antipsicóticos atípicos***

#### **OLANZAPINA**

Um estudo aberto com 14 pacientes tipo I – dos quais 12 eram CRs em mania, hipomania ou estado misto – verificou resposta da olanzapina (Clinical Global Impression Scale modificada para TB – CGI-BP) muito boa, tanto no primeiro mês (67%) quanto ao fim da avaliação (57%), após um tempo médio de tratamento de 2 a 5 meses.<sup>41</sup>

O primeiro estudo controlado para avaliar a eficácia da olanzapina em monoterapia *versus* placebo no tratamento da mania aguda, realizado por Tohen e colaboradores,<sup>42</sup> incluiu 139 pacientes bipolares tipo I – dos quais 24



(17,3%) estavam em episódio misto e 45 CRs (32,4%) – e verificou que, após três semanas, a administração do fármaco produziu *melhora significativa* (YMRS). A análise estratificada dos subgrupos mania pura *versus* mania mista não evidenciou diferenças significativas nem em relação à melhora na YMRS com olanzapina (desfecho primário), nem em relação à mudança dos escores basais totais na HAM-D. Vale sublinhar que a pontuação basal dos sintomas depressivos em ambos os grupos (olanzapina vs. placebo) foi relativamente baixa (ao redor de 12-13).<sup>42</sup>

Em uma análise combinada dos resultados desse último trabalho<sup>42</sup> e de um segundo ensaio clínico com desenho semelhante realizado pelos mesmos autores, Baldessarini e colaboradores<sup>43</sup> subdividiram a população total de pacientes bipolares tipo I incluídos (n = 254) em 10 grupos que foram analisados separadamente, em relação a gênero, idade de início e gravidade clínica (mania pura vs. estados mistos; presença de sintomatologia psicótica; ciclagem rápida; internações anteriores; comorbidades com abuso de substâncias). Verificou-se que a resposta antimaniaca (redução  $\geq 50\%$  na YMRS) da olanzapina foi significativamente superior ao placebo, tanto no subgrupo dos 73/254 pacientes em EM (66,7 vs. 48,6%) quanto naquele que incluiu 90/254 pacientes CRs (75 vs. 45,6%). A *razão de eficácia* da olanzapina/placebo foi maior em todos os subgrupos analisados, em uma média de 1,66 (95% IC = 1,28-2,14). A resposta antimaniaca da olanzapina no subgrupo dos EM demonstrou uma *razão de eficácia* de 1,56 (95% IC = 1,23-1,99).<sup>43</sup>

Em uma segunda análise combinada desses dois ensaios clínicos, verificou-se que a olanzapina revelou um espectro mais amplo de eficácia no subgrupo com mania disfórica [NT] (68 pacientes, ou 28%), em comparação àquele com mania não disfórica, na melhora dos sintomas tanto maníacos quanto depressivos, durante três semanas. Entretanto, a análise dos *sintomas nucleares* da depressão avaliados pela HAM-D não demonstrou diferenças entre olanzapina *versus* placebo.

Um terceiro estudo controlado, com duração de 47 semanas, que incluiu 251 pacientes graves [NT] (43% em EM), verificou taxas semelhantes de remissão de mania entre a olanzapina (56,8%) *versus* valproato (45,5%), sem diferença significativa entre ambos do ponto de vista estatístico. O tempo médio para a *remissão* (YMRS  $\leq 12$ ) foi significativamente menor no grupo tratado com olanzapina (14 d) *versus* valproato (62 d; p = 0,05).<sup>44</sup>

## ARIPIPAZOL

A análise combinada de dois ensaios clínicos duplos-cegos que avaliaram a eficácia do aripiprazol *versus* placebo no tratamento da mania aguda demonstrou que o aripiprazol reduziu significativamente a pontuação total da YMRS (desfecho primário) em todas as subpopulações estudadas: maior/menor gravidade; episódios mistos/mania pura; presença/ausência de sintomas psicóticos; e ciclagem rápida/não CR. Nos dois trabalhos, foram incluídos 516 pacientes, dos quais 190 apresentavam EM (36,8%). Ao término da terceira semana, o aripiprazol produziu melhora significativa na pontuação da YMRS tanto no subgrupo com mania pura ( $-10,2 \pm 0,9$  vs.  $-4,7 \pm 0,9$ ;  $p < 0,001$ ) quanto no subgrupo com EM ( $-11,7 \pm 1,1$  vs.  $-7,0 \pm 1,0$ ;  $p < 0,01$ ) em comparação ao placebo. Em relação aos EMs, o medicamento mostrou-se eficaz na redução dos sintomas maníacos, independentemente da sintomatologia depressiva basal (MADRS:  $\leq 8$ : mania pura [s/ sintomas depressivos]; 9-18: intermediária; e  $\geq 18$ : mania mista). As taxas de resposta (diminuição  $\geq 50\%$  YMRS) do aripiprazol *versus* placebo foram, respectivamente, de 54,35 *versus* 29,17% ( $p = 0,0006$ ), e de remissão, 47,83 *versus* 29,17% ( $p = 0,0107$ ).<sup>45</sup>

## ZIPRASIDONA

Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego com duração de três semanas, com 197 pacientes bipolares tipo I, dos quais 70 (35,5%) apresentavam EM, Keck e colaboradores<sup>46</sup> verificaram que a ziprasidona (40-80 mg – 2x/d) *versus* placebo produziu uma diminuição significativamente maior nos escores ( $-12,4$  vs.  $-7,8$ ,  $p < 0,005$ ) de sintomas maníacos tanto na 11-item Mania Rating Scale (já a partir do segundo dia, que se manteve até o fim do estudo) quanto na Escala de Gravidade dos Sintomas (CGI Severity Scale). A análise estratificada dos subgrupos mania pura *versus* mania mista não demonstrou diferenças.<sup>46</sup>

Esse trabalho foi replicado por Potkin e colaboradores<sup>47</sup> em um estudo multicêntrico com 206 pacientes bipolares tipo I – dos quais 172 foram analisados quanto à eficácia (48,2% EM). Verificou-se que a ziprasidona *versus* placebo melhorou significativamente a pontuação na Mania Rating



Scale (-11,1 vs. -5,6,  $p < 0,01$ ) e na CGI. Não foi publicada a subanálise dos grupos mania pura *versus* mania mista.<sup>47</sup>

## **RISPERIDONA**

Um estudo randomizado duplo-cego com duração de três semanas que incluiu 329 pacientes bipolares tipo I sem sintomatologia psicótica – 193 (58,6%) em EM e 149 (45,3%) CRs – verificou que não houve diferenças na eficácia da risperidona (até 6 mg/d) *versus* olanzapina (até 20 mg/d) em relação aos sintomas maníacos (YMRS) – desfecho primário – e sintomas depressivos medidos pela MADRS. No entanto, houve melhora da olanzapina *versus* risperidona na CGI-BP e em relação aos sintomas depressivos avaliados pela HAM-D (-6,35 vs. -5,36,  $p < 0,04$ ). A análise estratificada demonstrou que a presença de EMs não produziu diferenças entre ambas as medicações.<sup>48</sup>

## **QUETIAPINA**

Um estudo prospectivo aberto com duração média de quatro meses verificou que a quetiapina como adjuvante a estabilizadores do humor (lítio, valproato, carbamazepina, em monoterapia ou associação) produziu melhora na Global Clinical Impression for Bipolar Disorder Scale (CGI-BP) e nos sintomas maníacos (-13,5 pontos na YMRS) em 14 pacientes com ciclagem rápida, dos quais três apresentavam EM (dose média =  $363 \pm 76$  mg/d). Em relação aos sintomas depressivos, não houve melhora (HAM-D) significativa.<sup>49</sup>

## **ASENAPINA**

Azorin e colaboradores<sup>50</sup> avaliaram a eficácia da asenapina no tratamento dos EMs usando uma análise *post hoc* de dados agrupados de dois estudos idênticos, randomizados e controlados, que também investigaram os efeitos da olanzapina. Na terceira semana, a asenapina mostrou ser significativamente superior ao placebo e à olanzapina, tanto para os sintomas maníacos quanto depressivos. Na semana 12, a MADRS e a YMRS não diferiram estatisticamente entre os dois tratamentos ativos (asenapina e olanzapina). A asenapina foi bem tolerada; os efeitos colaterais mais comuns

foram a sedação e a sonolência, que podem ser úteis para pacientes agitados e com tendências suicidas.

## **CLOZAPINA**

Em dois estudos, um aberto e um controlado, a clozapina demonstrou propriedades antimaníacas e antidepressivas em nove pacientes que apresentavam mania mista.<sup>31</sup>

## **Profilaxia**

Em relação à profilaxia dos EMs, não é possível afirmar se a presença de um episódio misto pode prever EMs futuros. Como veremos a seguir, valproato, olanzapina, aripiprazol, carbamazepina, quetiapina, risperidona e ziprasidona são as medicações recomendadas no tratamento de manutenção dos EMs.

## ***Lítio***

Em relação à litioterapia na manutenção dos EMs, os dados são bastante escassos. Como vimos, a presença de EM fala a favor de resposta pobre ao lítio.

Em um estudo multicêntrico prospectivo randomizado não cego para o tratamento de longo prazo (2,5 anos) das psicoses afetivas e esquizoafetivas com lítio *versus* carbamazepina, que incluiu 171 pacientes bipolares<sup>[NT]</sup> – dos quais 104 (61%) apresentavam sintomatologia não clássica (TB tipo II, TB não especificado, delírios incongruentes com o humor, comorbidades com transtornos de ansiedade e abuso de substâncias e EMs) –, Greil e colaboradores<sup>51</sup> verificaram que, quanto maior o número de sintomas “não clássicos”, pior a resposta ao lítio (e vice-versa) em relação às taxas de hospitalização.

Uma reanálise desse trabalho que havia diagnosticado cerca de 7% dos pacientes como EM, realizada pelo mesmo autor principal, considerou que, empregando-se os critérios do DSM-IV, em realidade, 36 pacientes (32%) apresentaram sintomas depressivos durante o episódio índice de mania (mania disfórica).

## ***Lamotrigina***

Um estudo aberto preliminar com duração de 48 semanas que incluiu 75 pacientes bipolares resistentes a tratamento convencional, [NT] dos quais 41 (55%) eram CRs e 11 apresentavam EM (14,67%), verificou que a lamotrigina *add-on* reduziu significativamente os sintomas maníacos (Mania Rating Scale score) em 84% dos sujeitos. Em relação aos sintomas depressivos (HAM-D), 68% obtiveram resposta entre acentuada (48%) e moderada (20%). A lamotrigina pareceu eficaz tanto como tratamento adjunto como em monoterapia em um subgrupo menor de seis pacientes. <sup>52</sup>

Em um segundo estudo prospectivo da lamotrigina *versus* placebo na profilaxia de episódios de humor, com uma coorte específica que incluiu 182 pacientes com ciclagem rápida, dos quais 12 (6,6%) apresentavam EM, os autores sugeriram que o fármaco em monoterapia pode ser uma opção no tratamento de manutenção desses pacientes, particularmente os bipolares tipo II. <sup>53</sup> Esses achados se confirmaram em dois estudos controlados sobre a eficácia de lítio *versus* lamotrigina *versus* placebo na prevenção de recorrências de episódios de humor em pacientes bipolares tipo I. A lamotrigina se mostrou superior ao placebo na profilaxia de episódios depressivos, e o lítio, na prevenção de episódios maníacos/mistos. Entretanto, não foi realizada uma subanálise específica com os pacientes em EM.

## ***Valproato/ácido valproico***

Em relação ao valproato/ácido valproico, os dados relativos à profilaxia dos EMs em adultos são escassos. No caso de crianças e adolescentes bipolares tipo I com idade média de 12,3 anos (8,6-16), um estudo prospectivo aberto com duração de seis meses verificou taxas de remissão [NT] de 52,9% e de resposta [NT] de 73,5% com doses de valproato de 15 a 20 mg/kg, em uma amostra de 34 pacientes em EM, dos quais 31 eram CRs. Entre os pacientes que não remitiram, havia uma proporção maior de pacientes do sexo feminino (26,7 vs. 47,4%) e maior comorbidade com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (63,2 vs. 93,3%) [NT]. <sup>54</sup>

O estudo controlado (já citado) com duração de 47 semanas que incluiu 251 pacientes graves (144 CRs e 108 em EM) confirmou taxas semelhantes de remissão de mania entre a olanzapina (56,8%) *versus* valproato (45,5%).

O tempo médio para a remissão foi significativamente menor no grupo tratado com olanzapina (14 d) *versus* valproato (62 d;  $p = 0,05$ ).<sup>44</sup>

Em um estudo prospectivo aberto com duração de 15,8 meses, Calabrese e colaboradores<sup>55</sup> verificaram que, dos 30 CRs incluídos (em uma amostra de 78 pacientes), 54% responderam agudamente à monoterapia com valproato. Destes, 87% apresentavam EMs. Em relação ao efeito profilático, houve resposta em 72% do total de pacientes (submetidos a monoterapia e a tratamento combinado), dos quais 94% apresentavam EMs.<sup>55</sup>

### ***Carbamazepina***

Em relação à carbamazepina, dois estudos prospectivos sugerem uma ação profilática em pacientes com EM. O referido estudo de Greil e colaboradores,<sup>51</sup> que incluiu 36 pacientes bipolares (32%) que apresentaram sintomas depressivos durante o episódio índice de mania (mania disfórica), verificou melhor resposta à carbamazepina *versus* lítio naqueles com sintomatologia “não clássica”. Além disso, o estudo aberto de Ketter e colaboradores,<sup>56</sup> com duração de seis meses, acompanhou 92 pacientes (67% EM) que participaram de um ensaio clínico sobre a eficácia da carbamazepina de liberação lenta *versus* placebo. Dos 77 pacientes bipolares incluídos na análise por intenção de tratar, 53 (68,8%) abandonaram o estudo: 18 (23,4%) devido a efeitos adversos, e somente 11 (14,3%) por apresentar recorrências. O tempo médio para o surgimento de um novo episódio foi de aproximadamente dois meses. Ao fim do estudo, houve uma tendência em favor da carbamazepina de liberação lenta, avaliada pela diminuição no escores da YMRS. Devido ao maior prazo de seguimento, foi possível observar uma resposta antidepressiva (HAM-D) maior da carbamazepina (que se manteve até o fim do estudo) em 54 pacientes com EM (87%).<sup>56</sup>

### ***Olanzapina***

A olanzapina em monoterapia também foi testada no tratamento de manutenção de pacientes bipolares, em um estudo multicêntrico prospectivo controlado com duração de 48 semanas, com 731 pacientes tipo I (378 CRs e 304 EM) tratados com o fármaco durante um episódio índice de mania ou misto, em uma primeira fase aberta com duração de três semanas. Quase

metade dos pacientes (361) remitiu e passou à fase de manutenção com olanzapina *versus* placebo (179 CRs e 121 EM). O tempo para recorrência de qualquer episódio de humor (desfecho primário) foi significativamente superior com a olanzapina (174 dias) *versus* placebo (22 dias,  $p < 0,001$ ). O risco foi de 2,67 (IC 95% = 2,03-3,50), ou seja, o medicamento protegeu contra novos episódios quase três vezes mais que o placebo. As taxas de recorrência foram significativamente menores no grupo da olanzapina (46,7%) em comparação ao placebo (80,1%,  $p < 0,001$ ). Uma vez que essa amostra incluiu cerca de um terço de pacientes em EM (76 no subgrupo olanzapina e 45 no subgrupo placebo), e embora a análise estratificada desse subgrupo não tenha sido realizada, pode-se considerar que o fármaco em monoterapia seja uma opção para o tratamento de manutenção de pacientes bipolares após um episódio misto.<sup>57</sup>

### ***Quetiapina***

Em um estudo aberto com *follow-up* de 12 meses sobre a eficácia da quetiapina (em monoterapia ou em associação à terapêutica convencional) no tratamento de manutenção de pacientes com ciclagem rápida, que incluiu 26,8% (11/41) de pacientes em episódio misto, verificou-se que 41% (11/27) responderam (diminuição  $\geq 50\%$  na YMRS) em relação a sintomas maníacos, e 29% (4/14) em relação aos sintomas depressivos (redução  $\geq 50\%$  na HAM-D). As taxas de abandono foram de 68,3%, principalmente relacionadas à falta de eficácia, com uma participação média de cerca de 12 semanas, o que limitou a sustentação dessa resposta nesse seguimento de um ano.<sup>58</sup>

### **Eletroconvulsoterapia**

Em um estudo realizado por Ciapparelli e colaboradores,<sup>59</sup> 41 pacientes bipolares tipo I em um episódio de mania mista resistentes [NT] e 23 com depressão bipolar que não haviam respondido [NT] à farmacoterapia foram submetidos a duas sessões semanais de ECT, durante cerca de quatro semanas. Houve melhora [NT] da sintomatologia tanto depressiva quanto maníaca. [NT] Houve maior resposta entre os pacientes com EM (56%), principalmente em relação aos sintomas depressivos, se comparados àqueles com depressão bipolar (26%).<sup>59</sup>

Um estudo retrospectivo que incluiu um número menor de pacientes em EM verificou resposta (CGI-S) semelhante à de ECT, comparando estes ao subgrupo de pacientes com mania pura e depressão bipolar, embora o número de dias de internação tenha sido superior entre aqueles com mania mista.

## **Algoritmos para o tratamento dos estados mistos**

A diretriz Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) sugere que o EM é preditor negativo de resposta ao lítio, respondendo melhor ao valproato.<sup>60</sup> Apesar dos resultados controversos, os antipsicóticos atípicos, em monoterapia ou em associação ao lítio/valproato, parecem ser efetivos em pacientes com EM, principalmente olanzapina. A carbamazepina reduziu os sintomas depressivos nos EMs.<sup>36</sup> Como vimos, existe também alguma evidência em relação ao uso da eletroconvulsoterapia nos EMs.

Os *algoritmos do Texas*<sup>61</sup> recomendam como primeira linha no tratamento da fase aguda de mania/hipomania mista ou disfórica em pacientes bipolares tipo I a monoterapia com valproato/aripiprazol/risperidona e ziprasidona (estágio 1A) e, alternativamente, olanzapina e carbamazepina (estágio 1B). Em um segundo estágio, pode-se *associar* lítio, valproato ou antipsicótico atípico.

Na manutenção, após um episódio agudo, recomenda-se valproato ou olanzapina (nível I), aripiprazol (nível II), carbamazepina (nível III) e, no nível IV, quetiapina, risperidona e ziprasidona.

A Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guideline<sup>62</sup> recomenda valproato, carbamazepina e olanzapina.

## **Tratamento da ciclagem rápida: considerações gerais**

Com base nas evidências de que os antidepressivos podem induzir a ciclagem rápida ou a aceleração dos ciclos, piorando o curso do TB, o primeiro passo no tratamento dessa condição é a diminuição gradativa ou a suspensão dessas medicações, bem como de outras substâncias que, sabidamente, possam produzir a ciclagem, tais como estimulantes, simpatomiméticos, relaxantes musculares ou corticosteroides. Alguns autores têm, inclusive, sugerido que a resposta desses pacientes aos estabilizadores do humor (EHs) pode ser aumentada caso se evite o uso concomitante de antidepressivos.<sup>27</sup>



Fatores menos tangíveis, como conflitos psicológicos e perda de suporte emocional, ou atividades que interferem no ciclo sono-vigília (*jet lag*), além de algumas condições médicas (hipotireoidismo, apneia do sono) e comorbidades psiquiátricas com o Eixo I (abuso de substâncias/álcool, transtornos de ansiedade) ou com o Eixo II (transtornos da personalidade), devem também ser considerados e tratados.

Como vimos, via de regra, os desfechos costumam ser piores entre os CRs, situando-os entre muitos dos casos refratários e mais difíceis de tratar. Uma metanálise de 16 estudos (dos quais nove fizeram comparações diretas entre CR e não CR), que incluiu 905 pacientes com ciclagem rápida, verificou que essa condição está associada a uma resposta pobre a todos os tratamentos avaliados: lítio, carbamazepina, valproato, topiramato e lamotrigina.<sup>63</sup>

Baldessarini e colaboradores<sup>64</sup> constataram que, antes do tratamento, os CRs, se comparados aos não CRs, permaneciam doentes por um tempo maior (60,4 vs. 37,9%,  $p < 0,0001$ ). Em um estudo prospectivo naturalístico com duração de cinco anos, Keller e colaboradores<sup>32</sup> verificaram que pacientes com ciclagem rápida/EMs, mesmo ao receber o tratamento recomendado com doses adequadas de EHs e/ou neurolépticos, apresentavam maiores chances de cronificação e um tempo médio para a recuperação de um primeiro episódio índice superior (17 semanas), comparativamente aos pacientes com mania pura (seis semanas) ou depressão bipolar (11 semanas). Nesse estudo, conforme já mencionado, os CRs tiveram uma chance maior de recorrência quando comparados aos pacientes com mania pura, após seis meses (36 vs. 20%), após um ano (57 vs. 48%) e após 5 anos (91 vs. 81%).

Uma vez que existem poucos ensaios clínicos controlados que incluam coortes homogêneas de pacientes com ciclagem rápida, não existe consenso na literatura sobre o tratamento ideal dessa condição.<sup>60,61,65</sup> Descreveremos, a seguir, os tratamentos mais convencionais (lítio, anticonvulsivantes e antipsicóticos atípicos, em monoterapia ou em associação), apresentando alguns dos principais ensaios clínicos que incluíram um número significativo de pacientes CRs. Como veremos, poucos são os estudos que utilizaram instrumentos específicos na avaliação dos desfechos primários (escalas para mania e depressão). Em seguida, serão tecidos alguns comentários sobre abordagens mais “experimentais” no tratamento da ciclagem rápida.

## ***Lítio***

O trabalho inaugural (já citado) de Dunner e Fieve,<sup>22</sup> que comparou a eficácia do lítio *versus* placebo em um grupo de 55 bipolares (11 CRs), forneceu a primeira evidência de que ciclagem rápida respondia pior à litioterapia – fato que se confirmou em diversos outros estudos. As taxas de resposta pobre ao lítio costumam atingir entre 72 e 82% dos CRs.<sup>63</sup>

Em um estudo naturalístico com tempo médio de seguimento de 13,3 anos, que incluiu 360 pacientes (56 CRs), os autores não encontraram associação entre morbidade mais elevada durante o tratamento de manutenção com lítio em monoterapia entre os CRs comparativamente aos não CRs. Contudo, houve menor proteção do lítio em relação aos episódios depressivos nos CRs (taxas anuais de recorrência:  $1,00 \pm 1,52$  vs.  $0,37 \pm 0,60$ ,  $p < 0,0001$ ). Além disso, o lítio levou a uma diminuição da proporção do tempo doente para qualquer episódio em todos os pacientes (60,4% antes do lítio vs. 21,2% com a litioterapia), embora a proteção tenha sido menor entre os CRs (recorrências = 82,1 vs. 68,4% nos não CRs).<sup>64</sup>

Em um segundo estudo prospectivo naturalístico, 109 pacientes bipolares CRs foram acompanhados durante um período entre 2 e 36 anos (média = 12,65 anos). Treze pacientes (12%) apresentaram ciclagem rápida espontaneamente, mas, em 96 (88%), esta esteve associada a antidepressivos. O lítio foi o tratamento profilático básico para 104 pacientes, dos quais 30 (28,8%) obtiveram recuperação. Destes, 11 CRs (36,67%) se mantiveram estabilizados com lítio em monoterapia.<sup>66</sup>

## ***Carbamazepina***

Existem vários relatos de caso e alguns estudos abertos com um número pequeno de pacientes sugerindo alguma resposta da carbamazepina no tratamento da ciclagem rápida, em monoterapia<sup>27,67</sup> ou em associação ao lítio, com uma tendência em favor desta.<sup>68</sup> Tal fato se deve, possivelmente, a uma ação sinérgica entre ambas as medicações, tanto na profilaxia quanto no tratamento da mania aguda.<sup>69</sup>

A eficácia da carbamazepina em monoterapia na manutenção não se sustentou em um estudo randomizado duplo-cego *cross-over* com duração de três anos, com 52 pacientes bipolares, dos quais 60,8% apresentavam história



de ciclagem rápida. Nesse ensaio, verificou-se que, comparativamente aos não CRs, os CRs responderam pior à monoterapia com carbamazepina (19 vs. 53,8% entre os não CRs), mas obtiveram melhora acentuada/moderada (CGI) quando tratados com a combinação lítio + carbamazepina (56,3%) *versus* lítio (28%,  $p < 0,05$ ). Dos pacientes CRs que responderam à combinação (9/16), quase metade não havia obtido resposta com a monoterapia com as duas medicações.<sup>70</sup>

### ***Divalproato e ácido valproico***

Segundo Goodwin e Jamison,<sup>27</sup> comparativamente a pacientes não CRs, a ciclagem rápida parece ser, via de regra, refratária não apenas ao tratamento com lítio como também com anticonvulsivantes. No entanto, no caso da mania aguda de pacientes com história de ciclagem rápida, ainda que alguns autores preconizem se iniciar com lítio,<sup>27</sup> existe algum consenso de que essa condição poderia ser preditora de resposta positiva ao valproato. Em relação ao efeito antidepressivo, as respostas com o valproato parecem ser, no máximo, moderadas.

Os primeiros estudos (relatos de caso e estudos abertos) que sugerem a eficácia do valproato no tratamento da ciclagem rápida surgem no fim da década de 1980 e início dos anos de 1990, tanto em monoterapia como em associação ao lítio.

Em um estudo prospectivo duplo-cego com duração de 20 meses, publicado mais recentemente, Calabrese e colaboradores<sup>71</sup> demonstraram que não houve diferenças em relação à eficácia do valproato *versus* lítio no tratamento de manutenção da ciclagem rápida em pacientes bipolares graves (comorbidades com o Eixo I, hospitalizações psiquiátricas, sintomatologia psicótica, tentativas de suicídio no passado e abuso físico e/ou sexual). Esse ensaio compreendeu uma fase aberta inicial de estabilização com duração de até seis meses, na qual 254 pacientes foram submetidos a um regime de associação de lítio + valproato. Apenas 60 pacientes (24 tipo I e 36 tipo II) alcançaram uma relativa melhora [NT] durante quatro semanas consecutivas e, assim, puderam passar à fase de manutenção. A psicoterapia foi permitida somente se os pacientes já estivessem em tratamento antes da inclusão. Apenas 16% (5/32) completaram o regime com lítio, e só 29% (8/28) com valproato. Dos 13 pacientes que completaram a segunda fase, mais da metade

apresentou novo episódio (56,2% com lítio vs. 50% com valproato). As recorrências foram principalmente devidas a um episódio depressivo (34% com lítio vs. 29% com valproato). Como afirmam os autores, uma vez que 19% do total de pacientes (48) já haviam descontinuado a fase aberta devido à depressão, esses dados sugerem que a depressão bipolar refratária talvez seja a forma mais comum de apresentação da ciclagem rápida.<sup>71</sup>

No caso de crianças e adolescentes bipolares tipo I, com idade média de 12,3 anos (8,6-16), um estudo prospectivo aberto (anteriormente citado), com duração de seis meses, verificou taxas de remissão de 52,9% e de resposta de 73,5% com doses de valproato de 15 a 20 mg/kg, em uma amostra de 34 jovens em EM, dos quais 31 eram CRs. Entre os que não remitiram, havia maior distribuição de comorbidade com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (63,2 vs. 93,3%)<sup>[NT]</sup>.<sup>54</sup>

### ***Lamotrigina***

Como já afirmado, a depressão refratária parece ser uma característica proeminente em CRs, fato que tem levado a algumas pesquisas com lamotrigina nessa população, em função de seus efeitos positivos na prevenção de episódios depressivos em pacientes bipolares, conforme demonstraram dois estudos controlados com placebo com duração de 18 meses.

Um primeiro estudo aberto preliminar com cinco pacientes CRs do sexo feminino, tratadas durante uma média de sete meses e meio com uma dose média de lamotrigina de  $185 \pm 33,5$  mg/d (*add-on*), demonstrou um possível efeito antidepressivo (Escala de Depressão de Beck e Global Assessment Scale – GAS) desse medicamento. Quatro pacientes fizeram uso concomitante de valproato e, uma delas, de lítio + valproato.<sup>72</sup>

Um segundo estudo aberto (já citado) com duração de 48 semanas, que incluiu 75 pacientes bipolares resistentes – dos quais 41 (55%) eram CRs –, verificou que a associação de lamotrigina reduziu significativamente os sintomas maníacos (Mania Rating Scale score) em 84% dos sujeitos. Em relação aos sintomas depressivos, 68% obtiveram resposta (HAM-D). A lamotrigina pareceu eficaz tanto como tratamento adjunto como em monoterapia, em um subgrupo menor de seis pacientes.<sup>52</sup>

Embora o primeiro estudo prospectivo controlado da lamotrigina *versus* placebo na profilaxia de episódios de humor, que incluiu um número grande de pacientes CRs (182), não tenha observado diferenças estatisticamente significativas em relação ao tempo para se introduzir farmacoterapia adicional para um novo episódio (desfecho primário), os autores sugerem que a lamotrigina em monoterapia pode ser uma opção no tratamento de manutenção da ciclagem rápida. Noventa e quatro pacientes (52%) apresentaram recorrências, das quais 80% estavam relacionadas a episódios depressivos: 49 no grupo placebo (27%) *versus* 45 no grupo do medicamento (25%). A análise por intenção de tratar demonstrou que, entre os 60 pacientes que completaram o estudo, uma porcentagem significativamente maior no grupo da lamotrigina se manteve estável do ponto de vista clínico por 26 semanas (41 vs. 26%;  $p = 0,03$ ), em particular entre os bipolares tipo II (46 vs. 18%,  $p = 0,04$ ). O tempo médio de sobrevida foi de 17 semanas com lamotrigina *versus* placebo (7 semanas). A dose média de medicação empregada foi de  $288 \pm 94$  mg/d (100-500 mg/d).<sup>53</sup>

### ***Olanzapina***

Uma subanálise do primeiro estudo controlado<sup>42</sup> para avaliar a eficácia da olanzapina *versus* placebo no tratamento da mania aguda em 139 pacientes bipolares (32,4% CRs) verificou que a olanzapina produziu melhora significativa na medida de desfecho primário (YMRS). As medidas de desfecho secundário demonstraram alguma melhora (CGI – Bipolar version) com olanzapina, particularmente para os sintomas positivos (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS), como era de se esperar. Em relação aos sintomas depressivos, não houve melhora (HAM-D) da olanzapina *versus* placebo. Entretanto, vale ressaltar que esses pacientes apresentavam uma pontuação *baseline* baixa para depressão, ao redor de 12 a 13.<sup>73</sup>

Como já citado, Baldessarini e colaboradores<sup>43</sup> fizeram uma análise combinada dos resultados dos dois estudos que avaliaram a eficácia da olanzapina *versus* placebo no tratamento da mania aguda. Os dois ensaios incluíram cerca de 35% de pacientes CRs (44 no grupo ativo vs. 46 no grupo placebo). A resposta antimaniaca (redução  $\geq 50\%$  na YMRS) da medicação foi significativamente superior à do placebo ( $p < 0,001$ ) no subgrupo de pacientes CRs (75 vs. 45,6%). A resposta antimaniaca da olanzapina no

subgrupo dos CRs demonstrou razão de eficácia de 1,74 (95% IC = 1,40-2,17).<sup>43</sup>

Um terceiro estudo controlado (também já comentado), com duração de 47 semanas e que incluiu 144/251 pacientes CRs graves, evidenciou taxas semelhantes de remissão de mania entre olanzapina (56,8%) *versus* valproato (45,5%). O tempo médio para a remissão foi significativamente menor no grupo tratado com olanzapina (14 d) *versus* valproato (62 d;  $p = 0,05$ ).<sup>44</sup>

A olanzapina em monoterapia também foi testada no tratamento de manutenção de pacientes bipolares durante 48 semanas, em um estudo multicêntrico prospectivo controlado (anteriormente citado). Quase metade dos pacientes (361) remitiu durante uma fase aberta de três semanas e passou à fase de manutenção com olanzapina *versus* placebo (179 CRs). O tempo para recorrência de qualquer episódio de humor (desfecho primário) foi significativamente superior com a medicação (174 dias) *versus* placebo (22 dias,  $p < 0,001$ ). O fármaco protegeu contra novos episódios quase três vezes mais que o placebo. As taxas de recorrência foram significativamente menores no grupo da olanzapina (46,7%) *versus* placebo (80,1%). Uma vez que essa amostra incluiu um número elevado de CRs (49,6%) – 119 (olanzapina) *versus* 60 (placebo) –, e embora a análise estratificada desse subgrupo não tenha sido realizada, pode-se considerar a medicação em monoterapia uma opção para o tratamento de manutenção da ciclagem rápida.<sup>57</sup>

Por fim, a análise de um subgrupo de pacientes CRs (37% de um total  $n = 833$ ) incluídos em um estudo sobre a eficácia da combinação de olanzapina + fluoxetina no tratamento da depressão bipolar sugeriu que essa associação pode ser eficaz em pacientes com ciclagem rápida.<sup>74</sup>

### ***Quetiapina***

Conforme citado anteriormente, um estudo aberto com duração média de quatro meses verificou que a associação de quetiapina + EHs produziu melhora na CGI-BP e nos sintomas maníacos (-13,5 pontos na YMRS) em 14 pacientes com ciclagem rápida. Em relação aos sintomas depressivos, não houve melhora significativa (HAM-D).<sup>49</sup>

A eficácia da quetiapina no tratamento da depressão bipolar foi verificada em dois estudos controlados. O primeiro (BOLDER I), de oito semanas,

incluiu uma amostra de 108 pacientes CRs (20%). A análise por intenção de tratar verificou melhora significativa (MADRS) – desfecho primário – da medicação (300 mg/d e 600 mg/d) *versus* placebo independentemente da presença de ciclagem rápida.<sup>75-76</sup> O segundo (BOLDER II), com o mesmo desenho, incluiu 143 pacientes com ciclagem rápida (28%), replicando os achados anteriores: houve melhora significativa na pontuação total da MADRS (desfecho primário) tanto no grupo CR quanto no não CR.<sup>77</sup>

Em um estudo aberto prospectivo (já comentado) com duração de um ano, houve resposta da quetiapina no tratamento de manutenção de 41 pacientes com ciclagem rápida, tanto em relação a sintomas maníacos (diminuição  $\geq$  50% na YMRS) quanto aos sintomas depressivos (redução  $\geq$  50% na HAM-D). Esses resultados não se sustentaram ao longo dos 12 meses (*drop-out* = 68,3%, participação média = 12 semanas).<sup>58</sup>

### ***Aripiprazol***

Conforme já citado, a análise combinada dos dados de dois ensaios clínicos duplos-cegos que avaliaram a eficácia do aripiprazol no tratamento da mania aguda durante três semanas, nos quais foram incluídos 103 pacientes CRs (20%), demonstrou que as taxas de remissão (YMRS) do medicamento *versus* placebo entre os CRs foram de 48,08 *versus* 21,57% ( $p = 0,007$ ). Esse número não diferiu estatisticamente do grupo não CR: 46 *versus* 27% ( $p < 0,0001$ ).<sup>45</sup>

Uma análise *post hoc* de um terceiro estudo randomizado duplo-cego que avaliou a eficácia do aripiprazol *versus* placebo na mania e incluiu 161 pacientes bipolares (17,3% CRs) evidenciou que, entre os 28 indivíduos com ciclagem rápida, a melhora tanto dos sintomas maníacos (YMRS) quanto dos sintomas depressivos (MADRS) se manteve em um seguimento de 100 semanas, sugerindo que o medicamento em monoterapia pode ser eficaz no tratamento de manutenção de pacientes com ciclagem rápida que responderam ao tratamento do episódio agudo.<sup>78</sup>

### ***Clozapina***

Um estudo aberto, randomizado e prospectivo, com duração de um ano e com 38 pacientes refratários [NT] (12 com transtorno esquizoafetivo e 26 com TB,

dos quais 21 eram CRs), verificou que a adição de clozapina ao tratamento habitual produziu melhora significativa na 18-item Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) e na CGI, em 28 pacientes (74%), particularmente naqueles com TB.<sup>79</sup>

Entretanto, uma subanálise específica dos grupos com e sem ciclagem rápida, publicada mais recentemente pela autora principal, constatou que a resposta dos CRs à clozapina *add-on* foi mínima quando comparada à dos não CRs. Dos 28 pacientes que, a princípio, haviam obtido resposta positiva com clozapina, 15 eram CRs (54%). Os grupos diferiram significativamente em relação ao gênero (♀: 13 CRs vs. 6 não CRs,  $p = 0,042$ ).<sup>80</sup>

### ***Risperidona***

Em um estudo aberto, Vieta e colaboradores<sup>81</sup> acompanharam 10 pacientes CRs refratários ao uso de lítio, valproato ou carbamazepina durante pelo menos um ano, em que se fez um *wash-out* dos antidepressivos antes da administração de risperidona (RIS). Houve melhora tanto em relação ao número de episódios (5,5 episódios nos seis meses antes da RIS vs. 2,0 após) quanto à gravidade clínica [NT] em 80%.<sup>81</sup>

A análise estratificada do estudo randomizado duplo-cego citado anteriormente<sup>48</sup> sobre a eficácia da risperidona *versus* olanzapina, que incluiu 149 pacientes com ciclagem rápida (45,3%), evidenciou que, embora os subgrupos CRs e não CRs não diferissem em relação à melhora dos sintomas maníacos (YMRS) e depressivos (MADRS), a ausência de ciclagem rápida apontou para uma superioridade da olanzapina comparativamente à risperidona, verificada por uma melhor pontuação na HAM-D e na CGI-BP entre os não CRs.<sup>48</sup>

### **Outros tratamentos farmacológicos**

Um estudo retrospectivo por meio da revisão de prontuários de 58 pacientes, dos quais 44 eram CRs (sete em EM), verificou que o topiramato produziu melhora [NT] acentuada ou moderada em 36 indivíduos (62%). Dos sete pacientes com EM, três apresentaram melhora acentuada/moderada, dois não responderam, e dois apresentaram piora. Entre os CRs, 23 (52%) apresentaram melhora acentuada/moderada.<sup>82</sup> Um estudo prospectivo com



duração de até 10 meses, com 18 pacientes bipolares resistentes a tratamento (cinco em EM e seis com ciclagem rápida), verificou que a associação de topiramato (100-300 mg/d) ao tratamento convencional durante cinco semanas provocou resposta (redução  $\geq 50\%$  na YMRS e melhora na CGI-BP) em 12 indivíduos (60%): 4 CRs e 3 em EM. Durante o *follow-up*, dois pacientes CRs apresentaram recorrência maníaca (após 7 meses) e hipomaníaca (após 6 meses).<sup>83</sup>

Em uma revisão de oito estudos sobre a potencial ação da levotiroxina ( $T_4$ ) *add-on* nos transtornos afetivos, Baumgartner<sup>84</sup> verificou que houve efeito profilático dessa substância na ciclagem rápida. Noventa e um por cento dos pacientes CRs (22/24) incluídos em quatro estudos responderam a doses entre 150 e 500  $\mu\text{g/d}$  de levotiroxina.

O estudo controlado com duração de 12 semanas, que avaliou a eficácia do etileicosapentanoato (EPA) *add-on* – um ácido graxo ômega 3 – vs. placebo foi negativo tanto para o subgrupo de pacientes deprimidos (28) como para o subgrupo de pacientes CR (31).<sup>85</sup>

Outros fármacos testados como coadjuvantes no tratamento da ciclagem rápida incluíram: cloreto de cromo (por suas propriedades potencialmente antidepressivas), em um estudo aberto pouco conclusivo com 30 pacientes CRs;<sup>86</sup> levetiracetam (anticonvulsivante), com efeitos positivos em dois relatos de caso (valproato e valproato+olanzapina);<sup>87</sup> mexiletino (um anestésico local com propriedades anticonvulsivantes), em um estudo aberto com duração de seis semanas em 20 pacientes CRs refratários, com resposta [NT] em 46% e resposta parcial [NT] em 15%.<sup>88</sup>

## Outros tratamentos biológicos

Segundo uma revisão realizada por Papadimitriou e colaboradores,<sup>89</sup> em relação aos tratamentos não farmacológicos no manejo da ciclagem rápida, existem evidências baseadas em estudos abertos e relatos de caso para a ECT, com resultados positivos e negativos; privação de sono (estudos abertos no tratamento e na manutenção); e fototerapia, principalmente na ciclagem ultrarrápida (relatos de caso; resultados controversos).<sup>89</sup>

Em um estudo prospectivo naturalístico, 109 pacientes bipolares com ciclagem rápida foram acompanhados durante um período entre 2 e 36 anos (média = 12,65 anos); 60 receberam polifarmácia (em sua maioria, lítio, em

monoterapia ou em associação a ECT, anticonvulsivantes, neurolépticos ou antipsicóticos atípicos); 44 (40%) mantiveram-se sintomáticos; 33% obtiveram remissão completa; e 14%, remissão parcial. Dos 43 pacientes que receberam ECT, 11 alcançaram recuperação e mantiveram-se compensados com EHs (embora alguns temporariamente). Três pacientes concordaram com ECT de manutenção, dos quais dois remitiram e permaneceram só com EH.<sup>66</sup>

Em relação à privação de sono, Papadimitriou e colaboradores<sup>89</sup> referem resposta (diminuição  $\geq 50\%$  na HAM-D) em cinco pacientes CRs que receberam duas aplicações/semana, durante quatro semanas.<sup>89</sup>

Mais recentemente, um estudo prospectivo aberto não randomizado com duração de 40 semanas, que incluiu nove pacientes CRs resistentes a tratamento, [NT] verificou que a estimulação vagal [NT] associada ao tratamento convencional relacionou-se a uma melhora [NT] global, sobretudo em relação à depressão (37,9%) (desfecho primário) (MADRS e HAM-D), bem como nos desfechos secundários (CGI e GAF).<sup>90</sup>

## **Intervenções psicossociais**

Embora não existam estudos específicos sobre a eficácia das abordagens psicossociais em pacientes CRs ou que apresentam EMs, é consenso, hoje, que tais intervenções podem ser extremamente úteis em associação à farmacoterapia do TB. Até o momento, as intervenções psicossociais com maiores evidências científicas em relação à eficácia no tratamento adjuvante do transtorno são a psicoeducação, a psicoterapia focada na família, a terapia interpessoal e do ritmo social e a terapia cognitivo-comportamental (TCC).

O primeiro trabalho randomizado, controlado e duplo-cego com uma abordagem psicoeducativa incluiu 120 pacientes bipolares (tipos I e II) eutímicos há, pelo menos, seis meses. Sessenta deles receberam 21 sessões de intervenção psicoeducativa *versus* sessões grupais não estruturadas com os mesmos terapeutas (amostra controle, n = 60), em um *follow-up* de dois anos. Os autores verificaram eficácia significativamente maior da psicoeducação em relação à prevenção de recorrências, adesão ao tratamento e conscientização acerca da doença, além de menores índices de hospitalização e menor duração do tempo de internação.<sup>91</sup>

Em relação à intervenção psicoeducacional focada na família, em um estudo prospectivo randomizado, realizado com 53 pacientes maníacos



hospitalizados e medicados com EH, com duração de dois anos, Rea e colaboradores<sup>92</sup> verificaram que 28 (52,8%) dos sujeitos obtiveram menores índices de recorrências e de re-hospitalização.<sup>92</sup> Resultados semelhantes foram encontrados por Miklowitz e colaboradores,<sup>93</sup> com um grupo de 101 pacientes bipolares que receberam 21 sessões de uma abordagem focada na família durante nove meses (psicoeducação, resolução de problemas e comunicação) *versus* manejo da crise (duas sessões de orientação familiar e intervenção na crise, quando necessário). Durante um seguimento de dois anos após o episódio índice (mania, depressão ou misto), os indivíduos que receberam terapia familiar apresentaram taxas de recorrência menores (35%), permaneceram mais tempo sem crises e obtiveram melhor adesão à farmacoterapia e maiores reduções nos sintomas de humor.<sup>93</sup>

Em um estudo randomizado e controlado, Frank e colaboradores<sup>94</sup> verificaram significativa melhora do ponto de vista da estabilização das rotinas diárias em 18 pacientes submetidos a terapia interpessoal e do ritmo social por 52 semanas *versus* 20 indivíduos submetidos a um tratamento clínico padronizado, sugerindo que tal abordagem pode trazer algum benefício na prevenção de recaídas e recorrências.<sup>94</sup>

Por fim, Reilly-Harrington e colaboradores<sup>95</sup> realizaram um estudo-piloto com uma amostra específica de 10 pacientes CRs, sugerindo que esses indivíduos poderiam se beneficiar da TCC. Observou-se melhora nos sintomas depressivos, que perdurou durante os dois meses de seguimento, entre os seis pacientes que completaram o estudo.<sup>95</sup>

## **Algoritmos para o tratamento de ciclos rápidos**

A CANMAT não recomenda o uso de antidepressivos no tratamento de manutenção de sujeitos com ciclagem rápida. Lítio e valproato são escolhas de primeira linha tanto na fase aguda como na manutenção. Entretanto, a maioria dos pacientes necessita de uma combinação de tratamentos (segunda linha): lítio + valproato; lítio + carbamazepina; lítio/valproato + lamotrigina; ou olanzapina (monoterapia). Como terceira linha, a CANMAT recomenda: lítio/valproato + topiramato, quetiapina, risperidona, clozapina, oxcarbazepina e levotiroxina.<sup>60,65</sup>

A Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for the Treatment of Bipolar Disorder<sup>62</sup> preconiza como tratamento de manutenção

da ciclagem rápida o uso de valproato (1.000-2.500 mg/d; concentração plasmática = 350-700 µmol/L) OU lamotrigina (50-300 mg/d) OU carbamazepina (600-1.200 mg/d; [17-50 µmol/L]) OU lítio (0,6-0,8 mmol/L). A recomendação para falha no tratamento profilático inclui revisar a adesão aos medicamentos (medida geral), tratar comorbidades com abuso de substâncias e excluir instabilidade induzida por antidepressivos e hipotireoidismo subclínico. Como alternativa farmacológica, trocar o EH ou associar, por exemplo, lítio + valproato.

O Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000 recomenda que o valproato seja a primeira opção tanto no episódio maníaco como depressivo em pacientes bipolares com história de ciclagem rápida.<sup>96</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord.* 2001;67(1-3):229-40.
2. Falret JP. Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancholique, et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongué. *Bull Acad Natl Med.* 1854;19:384-415.
3. Sedler MJ. Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness. *Am J Psychiatry.* 1983;140(9):1127-33.
4. Wernicke C. Tratado de Psiquiatria. Outes DL, Tabasso JV, tradutores. Buenos Aires: Polemus Editorial; 1996.
5. Salvatore P, Baldessarini RJ, Centorrino F, Egli S, Albert M, Gerhard A, et al. Weigandt's on the mixed states of manic-depressive insanity: a translation and commentary on its significance in the evolution of the concept of bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2002;10(5):255-75.
6. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. Barclay RM, translator. Edinburgh: E & S Livingstone; 1919.
7. Bleuler E. Textbook of psychiatry. New York: Macmillan; 1924.
8. Jaspers K. General psychopathology. Hoenig J, Hamilton MW, translators. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1997.
9. Schneider K. Clinical Psychopathology. Hamilton MW, Anderson EW, translators. New York: The Classics of Psychiatry and Behavioural Sciences Library; 1993.
10. Leonhard K. The classification of endogenous psychoses. Berman R, translator. New York: John Wiley and Sons; 1979.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
12. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. Oxford: Oxford University Press; 1990.
13. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.

14. McIntyre RS, Tohen M, Berk M, Zhao J, Weiller E. DSM-5 mixed specifier for manic episodes: evaluating the effect of depressive features on severity and treatment outcome using asenapine clinical trial data. *J Affect Disord.* 2013;150(2):378-83.
15. Swann AC, Lafer B, Perugi G, Frye MA, Bauer M, Bahk WM, et al. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *Am J Psychiatry.* 2013;170(1):31-42.
16. Vieta E, Valentí M. Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research. *J Affect Disord.* 2013;148(1):28-36.
17. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *Br J Psychiatry.* 2013;203(1):3-5.
18. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the soft bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull.* 1987;23(1):68-73.
19. Akiskal HS. Delineating irritable and hyperthymic variants of the cyclothymic temperament. *J Pers Disorder.* 1992;6:326-42.
20. Hantouche EG, Allilaire JP, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Chatenêt-Duchêne L, et al. The feasibility of self-assessment of dysphoric mania in the French national EPIMAN study. *J Affect Disord.* 2001;67(1-3):97-103.
21. Koukopoulos A, Sani G. DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 129(1):4-16.
22. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry.* 1974;30(2):229-33.
23. Kraepelin E. Manic-depressive insanity and paranoia. Barclay RM, translator. Edinburgh: E & S Livingstone; 1921.
24. Wehr TA, Goodwin FK. Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry.* 1979;36(5): 555-9.
25. Organização Mundial da Saúde. CID-10. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artmed; 1993.
26. Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapidly cycling affective disorder: demographics, diagnosis, family history, and course. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(2):126-31.
27. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
28. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry.* 1998;155(5):638-45.
29. Fujiwara Y, Honda T, Tanaka Y, Aoki S, Kuroda S. Comparison of early- and late-onset rapid cycling affective disorders: clinical course and response to pharmacotherapy. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18(4):282-8.
30. Maj M, Magliano L, Pirozzi R, Marasco C, Guarneri M. Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 1994;151(7):1015-9.
31. Krüger S, Trevor Young L, Bräunig P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord.* 2005;7(3):205-15.
32. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis.* 1993;181(4):238-45.
33. Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, et al. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry.* 2007;164(9):1348-55.
34. Clothier J, Swann AC, Freeman T. Dysphoric mania. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12(1 Suppl):13S-6S.
35. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Rapid titration of mood stabilizers predicts

- remission from mixed or pure mania in bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(4):151-8.
36. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA, SPD417 Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):478-84.
  37. Ghaemi SN, Berv DA, Klugman J, Rosenquist KJ, Hsu DJ. Oxcarbazepine treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(8):943-5.
  38. Benedetti A, Lattanzi L, Pini S, Musetti L, Dell'Osso L, Cassano GB. Oxcarbazepine as add-on treatment in patients with bipolar manic, mixed or depressive episode. *J Affect Disord*. 2004;79(1-3):273-7.
  39. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(2):79-88.
  40. Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Sartini S, Simonini E, Akiskal H. Clinical experience using adjunctive gabapentin in treatment-resistant bipolar mixed states. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32(4):136-41.
  41. McElroy SL, Frye M, Denicoff K, Altshuler L, Nolen W, Kupka R, et al. Olanzapine in treatment-resistant bipolar disorder. *J Affect Disord*. 1998;49(2):119-22.
  42. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):702-9.
  43. Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M, Calabrese J, Chengappa R, Keck PE Jr, et al. Olanzapine versus placebo in acute mania: treatment responses in subgroups. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(4):370-6.
  44. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(7):1263-71.
  45. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A 3rd, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2008;107(1-3):145-54.
  46. Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K, et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):741-8.
  47. Potkin SG, Keck PE Jr, Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(4):301-10.
  48. Perlis RH, Baker RW, Zarate CA Jr, Brown EB, Schuh LM, Jamal HH, et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(11):1747-53.
  49. Vieta E, Parramon G, Padrell E, Nieto E, Martinez-Arán A, Corbella B, et al. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2002;4(5):335-40.
  50. Azorin JM, Sapin C, Weiller E. Effect of asenapine on manic and depressive symptoms in bipolar I patients with mixed episodes: results from post hoc analyses. *J Affect Disord*. 2013;145(1):62-9.
  51. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Schochlin C, Engel RR, Czernik A, et al. Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders-a randomised study. *J Affect Disord*. 1997;43:151-61.
  52. Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck PE Jr, et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1999;156(7):1019-23.
  53. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann Ac, McElroy SL, et al. A double-blind,

- placebo-controlled prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatr.* 2000;61:841-50.
54. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Naylor MW, Janicak PG. Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial. *Bipolar Disord.* 2005;7(3):266-73.
  55. Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, Wagner SC. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12(1 Suppl):S53-6.
  56. Ketter TA, Kalali AH, Weisler RH, SPD417 Study Group. A 6-month, multicenter, open-label evaluation of beaded, extended-release carbamazepine capsule monotherapy in bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(5):668-73.
  57. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry.* 2006;163(2):247-56.
  58. Goldberg JF, Kelley ME, Rosenquist KJ, Hsu DJ, Filkowski MM, Nassir Ghaemi S. Effectiveness of quetiapine in rapid cycling bipolar disorder: a preliminary study. *J Affect Disord.* 2008;105(1-3):305-10.
  59. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Tundo A, Pini S, Chiavacci MC, Di Sacco I, et al. Electroconvulsive therapy in medication-nonresponsive patients with mixed mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(7):552-5.
  60. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord.* 2005;7 Suppl 3:5-69.
  61. Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(7):870-86.
  62. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2004;38(5):280-305.
  63. Tondo L, Hennen J, Baldessarini R. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108(1):4-14.
  64. Baldessarini RJ, Tondo L, Floris G, Hennen J. Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients. *J Affect Disord.* 2000;61(1-2):13-22.
  65. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord.* 2006; 8(6):721-39.
  66. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Minnai GP, Girardi P, Pani L, et al. Duration and stability of the rapid-cycling course: a long-term personal follow-up of 109 patients. *J. Affect. Disord.* 2003;73(1-2):75-85.
  67. Bowden CL. Clinical correlates of therapeutic response in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2001;67(1-3):257-65.
  68. Di Costanzo E, Schifano F. Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1991;83(6):456-9.
  69. Calabrese JR, Fatemi SH, Kujawa M, Woyshville MJ. Predictors of response to mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(2 Suppl 1):24S-31S.
  70. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(11):470-8.
  71. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, et al. A 20-month,



- double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162(11):2152-61.
72. Fatemi SH, Rapport DJ, Calabrese JR, Thuras P. Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(12):522-7.
  73. Sanger TM, Tohen M, Vieta E, Dunner DL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. *J Affect Disord*. 2003;73(1-2):155-61.
  74. Calabrese JR, Elhaj O, Gajwani P, Gao K. Clinical highlights in bipolar depression: focus on atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 5:26-33.
  75. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7):1351-60.
  76. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W, BOLDER Study Group. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2007;9(4):413-25.
  77. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):600-9.
  78. Muzina DJ, Momah C, Eudicone JM, Pikalov A, McQuade RD, Marcus RN, et al. Aripiprazole monotherapy in patients with rapid-cycling bipolar I disorder: an analysis from a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*. 2008;62(5):679-87.
  79. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*. 1999;156(8):1164-9.
  80. Suppes T, Ozcan ME, Carmody T. Response to clozapine of rapid cycling versus non-cycling patients with a history of mania. *Bipolar Disord*. 2004;6(4):329-32.
  81. Vieta E, Gasto C, Colom F, Martinez A, Otero A, Vallejo J. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(2):172-4.
  82. Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord*. 1998;50(2-3):245-51.
  83. Chengappa KN, Rathore D, Levine J, Atzert R, Solai L, Parepally H, et al. Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania. *Bipolar Disord*. 1999;1(1):42-53.
  84. Baumgartner A. Thyroxine and the treatment of affective disorders: an overview of the results of basic and clinical research. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000;3(2):149-65.
  85. Keck PE Jr, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;60(9):1020-2.
  86. Amann BL, Mergl R, Vieta E, Born C, Hermisson I, Seemueller F, et al. A 2-year, open-label pilot study of adjunctive chromium in patients with treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(1):104-6.
  87. Bräunig P, Krüger S. Levetiracetam in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *J Psychopharmacol*. 2003;17(2):239-41.
  88. Schaffer A, Levitt AJ, Joffe RT. Mexiletine in treatment-resistant bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2000;57(1-3):249-53.
  89. Papadimitriou GN, Dikeos DG, Soldatos CR, Calabrese JR. Non-pharmacological treatments in the management of rapid cycling bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;98(1-2):1-10.
  90. Marangell LB, Suppes T, Zboyan HA, Prashad SJ, Fischer G, Snow D, et al. A 1-year pilot study of vagus nerve stimulation in treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*.

2008;69(2):183-9.

91. Colom F, Vieta E, Martinez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(4):402-7.
92. Rea MM, Tompson MC, Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Hwang S, Mintz J. Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*. 2003;71(3):482-92.
93. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(9):904-12.
94. Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ. Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;48(6):593-604.
95. Reilly-Harrington NA, Deckersbach T, Knauz R, Wu Y, Tran T, Eidelman P, et al. Cognitive behavioral therapy for rapid-cycling bipolar disorder: a pilot study. *J Psychiatr Pract*. 2007;13(5):291-7.
96. Kahn DA, Sachs GS, Printz DJ, Carpenter D, Docherty JP, Ross R. Medication treatment of bipolar disorder 2000: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract*. 2000;6(4):197-211.

---

[NT] Avaliada pela Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, change version (SADS-C).

[NT] Segundo os critérios de Mc Elroy: presença de dois (“prováveis”) ou três (“definitivos”) sintomas depressivos proeminentes.<sup>35</sup>

[NT] Clinical Global Impression – Bipolar Version Scale (improvement section) e melhora  $\geq 50\%$  na Bech-Rafaelsen Mania-Melancholia Scale e na Brief Psychiatric Rating Scale.

[NT] A estabilidade da resposta durante o *follow-up* foi analisada caso a caso por meio da Longitudinal Interval Follow-up Evaluation (LIFE-UP): escore  $\geq 4$  por duas semanas consecutivas = recaída depressiva; e escore  $\geq 4$  por uma semana = recaída maníaca; remissão = escore  $\leq 2$  por, no mínimo, oito semanas.<sup>38</sup>

[NT] Por ser inibidor da enzima que metaboliza a lamotrigina (citocromo P450), recomenda-se que, quando em associação ao valproato/ácido valproico, a dose de lamotrigina seja reduzida em 50%.

[NT] Definida como pontuação basal na Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)  $\geq 20$ .

[NT] Young Mania Rating Scale (YMRS) ao redor de 27 em ambos os grupos.

[NT] Destes, a maioria (84%) não havia recebido tratamento profilático anteriormente, e, portanto, o estudo não se baseou em não respondedores ao lítio.<sup>51</sup>

[NT] Estabilizadores do humor, eletroconvulsoterapia (ECT), antipsicóticos e tiroxina.

[NT] Definida como uma mudança  $\geq 50\%$  na pontuação baseline da YMRS, alteração  $\leq 40$  na Child Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R), melhora  $\leq 2$  na Clinical Global Impression Scale for Bipolar Disorder (CGI-BP) e melhora  $\geq 51$  na Children’s Global Assessment of Functioning (CGAS).

[NT] Definida como uma mudança  $\geq 50\%$  na pontuação *baseline* da YMRS e uma alteração  $\leq 40$  na Child Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R).

[NT] Não foi publicado o cálculo da significância estatística (*p*).

[NT] Definida como a persistência de sintomas mistos a despeito de um ensaio por pelo menos 16 semanas com dois ou mais estabilizadores do humor e/ou antipsicóticos típicos/atípicos e/ou antidepressivos.

[NT] Persistência de sintomas depressivos após dois ensaios clínicos por, pelo menos, oito semanas (estabilizador do humor + tricíclico e estabilizador do humor + inibidor seletivo da recaptação de serotonina + tricíclico).

[NT] Avaliadas pela CGI-S, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) e MADRS.

[NT] Não houve uma avaliação com instrumento específico para sintomas maníacos.

[NT] Definida como melhora  $\leq 20$  na HAM-D (24), YMRS  $\leq 12$  e Global Assessment Scale (GAS)  $\geq 51$ .

[NT] Não foi publicado o cálculo da significância estatística ( $p$ ).

[NT] Resistência ao tratamento definida como a persistência de sintomas apesar de níveis terapêuticos adequados com dois EHs simultâneos (lítio, valproato, carbamazepina).

[NT] Young Mania Rating Scale (YMRS), Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) e Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS).

[NT] O autor não definiu se houve uma medida objetiva de avaliação clínica.

[NT] Avaliada por uma redução  $\geq 50\%$  na Burden of Mood Symptoms (BMS), uma escala que combinou os escores da Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) e da Manic State Rating Scale (MSRS), uma vez que 100% dos pacientes estavam em EM.

[NT] Redução de 25 a 49% na BMS.

[NT] Resistência a tratamento foi definida como intolerância ou não resposta ao lítio e valproato + dois dos seguintes (em monoterapia ou combinação): carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, olanzapina, risperidona, quetiapina ou clozapina.<sup>90</sup>

[NT] Aprovada em 2005 como tratamento adjuvante na depressão (unipolar/bipolar) recorrente e resistente a quatro ou mais tratamentos com antidepressivos.<sup>90</sup>

[NT] Avaliada pela metodologia do National Institute of Mental Health Life Charting (NIMH LCM-p).



**11**



# Comorbidades psiquiátricas no transtorno bipolar

**Marcia Kauer-Sant'Anna**  
**Betina Mariante Cardoso**  
**Joana Bücker**

O transtorno bipolar (TB) é um transtorno do humor altamente incapacitante e com altas taxas de comorbidades psiquiátricas. Em um estudo da Stanley Foundation Bipolar Network, 65% dos pacientes com TB apresentavam pelo menos uma comorbidade psiquiátrica ao longo da vida, sendo que 42% tinham dois ou mais diagnósticos, e 24% apresentavam três ou mais comorbidades.<sup>1</sup> Estudos mais recentes mostram que, quanto mais jovens os pacientes com TB, maiores são as taxas de comorbidades psiquiátricas.<sup>2</sup> Os diagnósticos mais comumente encontrados no TB são dependência química e transtornos de ansiedade. Os transtornos por uso de substâncias, as enfermidades clínicas e os transtornos da personalidade também são comuns.

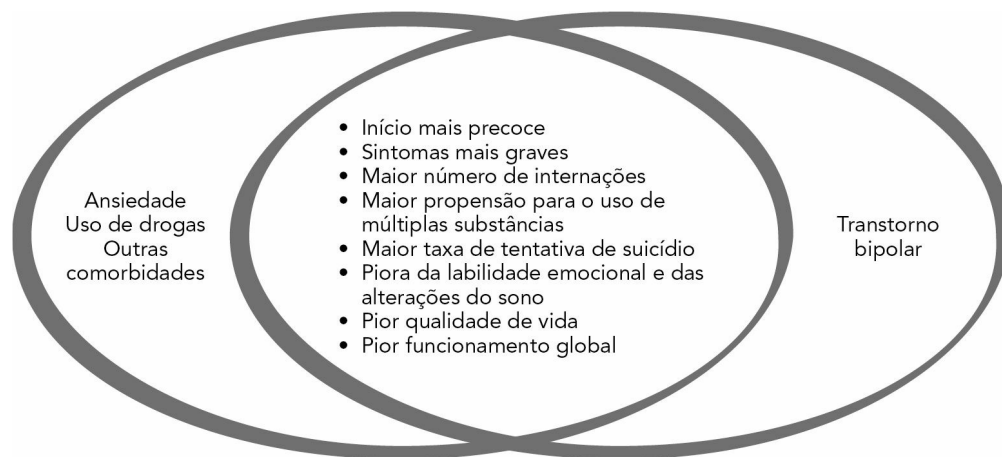
Em comparação aos transtornos psiquiátricos, o TB está associado ao mais alto risco de coocorrência com abuso de substâncias, de acordo com estudos epidemiológicos. O Estudo de Captação de Área (ECA) demonstrou que a taxa de transtorno por abuso de substâncias em indivíduos bipolares (61% com TB tipo I e 48% com TB tipo II) é mais alta do que na população em geral (entre 10 e 20%), bem como em comparação a outras patologias psiquiátricas, incluindo esquizofrenia (47%), depressão unipolar (27%) e

transtornos de ansiedade (24%).<sup>3</sup> Além disso, chama atenção a presença de transtornos de ansiedade em pacientes com TB. Em pesquisas clínicas, 24 a 79,2% dos bipolares apresentam pelo menos um transtorno de ansiedade ao longo da vida.<sup>1</sup>

O termo *comorbidade*, originalmente, refere-se ao fenômeno de duas patologias que se originam de processos independentes, ainda que possam apresentar uma influência recíproca.<sup>4</sup> No entanto, mais estudos serão necessários para elucidar se realmente (1) as comorbidades representam entidades distintas que se sobrepõem ao acaso, considerando a alta prevalência dessas duas condições; ou (2) as doenças coocorrem porque, apesar de distintas, sua fisiopatologia se sobrepõe em parte; ou, ainda, (3) a associação deve-se ao fato de as doenças terem a mesma fisiopatologia fundamental da desregulação do afeto, sendo diferentes manifestações da mesma anormalidade subjacente.<sup>5</sup>

Ao observar a elevada prevalência das comorbidades no TB, devemos levar em consideração algumas limitações das classificações diagnósticas atuais e de aspectos da fisiopatologia dos transtornos coexistentes. Por exemplo, alguns autores mais rigorosos no uso do termo<sup>6</sup> criticam a alta prevalência da comorbidade entre transtornos do humor e transtornos de ansiedade, com o argumento de que a associação provavelmente não é uma medida da frequência com que duas condições mórbidas independentes coexistem, e sim resultado de um artefato da classificação categorial empregada em psiquiatria, que divide os sintomas psíquicos do paciente em classes separadas, quando estas deveriam ser agregadas.

Independentemente da natureza da associação, a coexistência de transtornos psiquiátricos e de TB tem sido relatada como prejudicial ao curso de ambas as condições (Fig. 11.1). De fato, existem dados consistentes demonstrando que tanto a comorbidade ansiosa como o consumo de substâncias estão associados a piores desfechos na doença bipolar, taxas mais altas de tentativas de suicídio, tempo mais prolongado para atingir remissão e maior risco de novos episódios.<sup>7,8</sup> O impacto das diferentes comorbidades psiquiátricas no TB será o foco deste capítulo.



**Figura 11.1**

Interação entre a presença de comorbidades psiquiátricas e o TB.

## **TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE**

Os pacientes com TB também apresentam altas taxas de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), e essa coocorrência está associada a pior curso da doença. Ainda permanecem muitas questões sobre a validade do diagnóstico de comorbidade de TB e TDAH, sobretudo em jovens, devido à semelhança da apresentação clínica de tais condições nessa fase da vida. No entanto, Faraone e colaboradores <sup>9</sup> mostraram que existe também alta prevalência de TDAH em familiares de pacientes com TB, sugerindo que o diagnóstico de comorbidade dessas duas doenças não pode ser considerado equivocado.

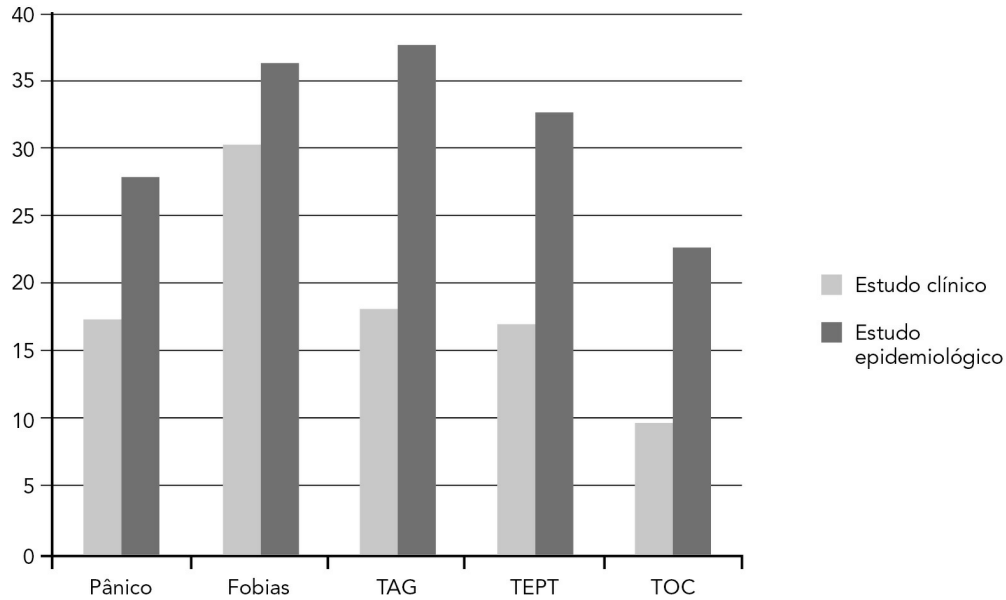
A análise de estruturas cerebrais também pode auxiliar no entendimento dessa comorbidade. Por exemplo, pacientes com TB + TDAH apresentam um perfil de anormalidades na espessura cortical muito semelhante àquele encontrado em sujeitos que apresentam apenas TB ou TDAH, sem comorbidade. Assim, o TDAH e o TB contribuem de forma independente para as alterações na espessura cortical de estruturas cerebrais seletivas e distintas, enquanto pacientes com a comorbidade TB + TDAH apresentam uma combinação dessas alterações corticais encontradas em ambos os transtornos. <sup>10</sup>

Alguns estudos reportam que pacientes adultos com TB e TDAH apresentam início precoce da doença, mais tentativas de suicídio, maior

número de episódios depressivos e maiores taxas de abuso de substâncias e transtornos de ansiedade. <sup>11-12</sup> Estudos mais recentes mostram também que 15,7 a 21,7% dos adultos com TB também apresentam diagnóstico de TDAH,<sup>12</sup> número maior que aquele encontrado em pacientes com depressão (7,5%) e na população em geral (3,3%).<sup>11</sup> Ademais, estudos clínicos em crianças e adolescentes mostraram que até 61% dos pacientes bipolares também apresentam diagnóstico de TDAH. <sup>13</sup> Isso enfatiza a importância de averiguar sintomas de TDAH em indivíduos com TB na prática clínica, já que a comorbidade desses transtornos é alta e está associada com piores desfechos.<sup>12</sup>

## **TRANSTORNOS DE ANSIEDADE**

Estudos clínicos e epidemiológicos têm documentado altas taxas de transtornos de ansiedade (TAs) entre adultos bipolares e fornecido dados convincentes de que tais condições podem ser a comorbidade psiquiátrica mais comum nessa população, sendo mais altas as taxas de TAs em estudos epidemiológicos <sup>14-15</sup> (Fig. 11.2). Vázquez e colaboradores <sup>16</sup> analisaram dados de estudos clínicos e epidemiológicos com pacientes com TB e mostraram, a partir dos resultados obtidos nesses trabalhos, que quase metade (46,8%) dos sujeitos bipolares apresenta critérios diagnósticos para TA em algum momento da vida. Esse mesmo estudo demonstrou que o TA mais comum entre pacientes com TB é o transtorno de pânico, seguido de fobias, ansiedade generalizada, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), sendo que essas prevalências ao longo da vida são mais altas em pacientes com TB do que na população em geral.<sup>16</sup> Estudos genéticos corroboram os achados clínicos, demonstrando que o subgrupo que apresenta comorbidade TA + TB tem maior prevalência familiar de ambos os transtornos. Assim, Freeman e colaboradores<sup>5</sup> sugerem que TA e TB podem ter uma fisiopatologia compartilhada.



**Figura 11.2**

Frequência da ocorrência de transtornos de ansiedade na doença bipolar – estudo clínico *versus* epidemiológico.

TAG = transtorno de ansiedade generalizada; TEPT = transtorno de estresse pós-traumático; TOC = transtorno obsessivo-compulsivo.

Fonte: Com base em Simon e colaboradores<sup>14</sup> e Merikangas e colaboradores.<sup>15</sup>

Pesquisas sugerem a associação da presença de sintomas de ansiedade no TB com pior prognóstico e maior gravidade dos sintomas.<sup>1</sup> Além disso, a comorbidade TA + TB tem sido relatada como um fator associado a maior índice de tentativas de suicídio, abuso de álcool, maior tempo para atingir a remissão, início precoce e resposta diferente aos estabilizadores do humor.<sup>17</sup> Os pacientes com TB e com sintomas moderados ou severos de ansiedade têm também internações 20% mais longas do que aqueles livres de sinais ansiosos ou com sintomas leves.<sup>18</sup> Quando avaliados pacientes jovens com TB e TA, estes apresentam maiores taxas de transtorno depressivo maior, uso aumentado de psicotrópicos e maior frequência de hospitalizações em comparação a pacientes sem TA.<sup>19</sup>

Além disso, poderíamos prever um grande impacto da comorbidade com TA na qualidade de vida e no funcionamento do indivíduo, pois ela pode levar a importantes desajustes na vida social e profissional a longo prazo, fato que foi confirmado por estudos clínicos demonstrando piores escores em escalas de qualidade de vida nesses pacientes.<sup>20</sup> Esses dados também se confirmaram em um estudo prospectivo com um ano de seguimento, em que

pacientes com TB e TA apresentaram pior qualidade de vida, mesmo recebendo tratamento adequado.<sup>21</sup>

No estudo dos TAs, também foram identificados subgrupos de pacientes com maior oscilação do humor, mais presente especialmente naqueles com fobia social, TOC e transtorno de pânico. Essa característica foi associada a maior uso de álcool e maior risco de virada maníaca com o uso de antidepressivos. Himmelhoch<sup>22</sup> observou que 14 entre 18 fóbicos sociais que responderam bem a tratamento com inibidores da monoaminoxidase desenvolveram quadros de hipomania. O autor sugere que um subgrupo de pacientes fóbicos pertenceria ao espectro bipolar, com maior probabilidade de apresentar excessiva desinibição com o tratamento, a qual parece manifestar-se apenas após o uso de antidepressivo. Os pacientes com TB também demonstram maior severidade dos sintomas agudos de mania associados a sintomas ansiosos.<sup>18</sup>

O TOC parece ser uma comorbidade associada a maior incapacidade funcional, como altas taxas de desemprego e comorbidade com ansiedade, em pacientes com TB. A coocorrência de TB e TOC também parece estar associada a uma história familiar mais frequente de TOC e, em contrapartida, menor frequência de sintomas psicóticos nesses indivíduos.<sup>23</sup>

O estudo da população com TB e TA traz desafios importantes quanto ao diagnóstico diferencial. A maior parte das pesquisas avalia as comorbidades com TAs por meio dos critérios diagnósticos do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM).<sup>24</sup> No entanto, o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), assim como o TEPT, tem em sua definição critérios que se sobrepõem aos de TB.<sup>25</sup> Os aspectos de insônia, distratibilidade, excitabilidade e irritabilidade podem satisfazer requisitos para ambas as condições em uma avaliação menos rigorosa. De modo semelhante, as escalas empregadas nas avaliações de sintomas e melhora, como a Hamilton Ansiedade e a Hamilton Depressão, se sobrepõem, especialmente nos itens que se referem a insônia e sintomas somáticos. A mesma dificuldade diagnóstica ocorre em pacientes que apresentam comorbidade de TB e TOC, com dados controversos na literatura. Uma revisão sistemática de Amerio e colaboradores<sup>26</sup> sugeriu que sintomas obsessivo-compulsivos são geralmente secundários ao TB e não representariam uma comorbidade psiquiátrica. Em outras palavras, em sua maioria, os pacientes com TB que apresentam comorbidade com TOC são, na

verdade, indivíduos bipolares que apresentam sintomas obsessivo-compulsivos secundários aos episódios de humor. Em contrapartida, outro estudo de Cederlöf e colaboradores <sup>27</sup> mostrou que pacientes com TOC apresentam 13 vezes mais chances de desenvolver TB. Familiares de primeiro, segundo e terceiro grau de indivíduos com TOC também têm risco aumentado de apresentar doença bipolar, e a magnitude desse risco diminui à medida que a distância genética aumenta. Assim, pode-se sugerir, a partir desses achados, que o TOC está etiologicamente relacionado ao TB. Outra dificuldade diagnóstica associada aos sintomas ansiosos na doença bipolar, especialmente os mais leves, é a semelhança do quadro clínico com características de personalidade *borderline*. Apesar de controverso, muitos autores acreditam que comportamentos atribuídos inicialmente a alterações de personalidade podem dever-se a uma grave desregulação do afeto, em que a labilidade do humor e a sensibilidade interpessoal ocupam posição central.<sup>28</sup> Pacientes com TB e transtorno da personalidade *borderline* também apresentam aumento significativo no risco de suicídio.<sup>29</sup>

A prevalência da comorbidade com TA em bipolares parece não diminuir ao longo do tratamento, como ocorre, por exemplo, com transtornos por uso de álcool e drogas. Esse dado provavelmente reflete a dificuldade no manejo clínico desses casos. O uso de antidepressivos, classicamente utilizados no manejo de quadros ansiosos, tem restrições devido ao risco de induzir mania. Embora a depressão bipolar tenha despertado grande interesse, expresso pelo crescente número de ensaios clínicos específicos, a “ansiedade bipolar” ainda é pouco investigada, e escassos estudos orientam sua terapêutica. Há necessidade de reunir a maior quantidade e qualidade de dados para guiar um tratamento mais específico e eficaz.

## **TRANSTORNO POR USO DE SUBSTÂNCIAS**

Dados epidemiológicos evidenciam na população norte-americana que o risco de apresentar dependência de substâncias em sujeitos com patologia psiquiátrica é aproximadamente 4,5 vezes maior. Foi demonstrado que a prevalência ao longo da vida da dependência de álcool é de 22% nos pacientes psiquiátricos e de 14% na população em geral, com um risco 2,3 vezes maior nos primeiros.<sup>30</sup> Sugere-se, quanto a tal coexistência, que: a) existam fatores patogênicos comuns em nível neurobiológico; b) o uso da



substância possa aliviar sintomas da patologia psiquiátrica ou mesmo alguns efeitos colaterais das medicações instituídas; c) o uso da substância possa induzir ou precipitar a patologia psiquiátrica ou induzir efeitos neurobiológicos com elementos fisiopatológicos comuns ao transtorno psiquiátrico – por exemplo, se o transtorno por uso de substâncias (TUS) se manifesta antes do TB, uma hipótese para a comorbidade seria que ele ativa uma predisposição nesse grupo de pacientes.<sup>31</sup> Foram relatadas evidências que suportam as três hipóteses.<sup>30</sup>

Explicações para esse fenômeno incluem também a hipótese da automedicação, postulada por Khantzian,<sup>32</sup> que sugere que os efeitos psicotrópicos específicos das substâncias interagem com os transtornos psiquiátricos e estados afetivos dolorosos, deslocando-os “à força” em indivíduos suscetíveis. Mais do que simplesmente uma busca de escape, euforia ou autodestruição, os sujeitos desejam medicar-se para uma gama de problemas psiquiátricos e estados mentais dolorosos. Ainda que tais esforços sejam prejudiciais pelas complicações a longo prazo, o indivíduo descobre que os efeitos de curto prazo da substância auxiliam-no a lidar com estados subjetivos de sofrimento e com uma realidade externa tida como intolerável ou excessivamente opressora. Comorbidade com abuso de substâncias também pode ser considerado um marcador de baixas habilidades sociais e inadequado suporte social.<sup>33</sup>

No entanto, é provável que, dentro do espectro da comorbidade de TB e TUS, exista uma variedade de associações, nenhuma das quais explica de maneira completa como essa comorbidade se desenvolve, tanto que alguns pacientes apresentam primeiro o TB, outros desenvolvem primeiro o TUS, e outros, ainda, apresentam ambos transtornos simultaneamente.<sup>31</sup>

Entretanto, conforme demonstrado por Maremanni e colaboradores,<sup>4</sup> enquanto o consumo de substância pode começar a partir de um esforço de automedicação, os pacientes bipolares com tal comorbidade mantêm o uso mesmo quando a substância falha em promover o alívio sintomático.<sup>34</sup> Weiss e colaboradores<sup>35</sup> relataram que quase todos os pacientes com a comorbidade, na amostra estudada, iniciaram o uso de substância em decorrência de pelo menos um sintoma do TB, especialmente depressão (77,8%) e aceleração de pensamento (57,8%); a maioria (66,7%) relatou melhora de pelo menos um sintoma como resultado do uso. Ainda que os pacientes tenham percebido melhora de seus sintomas, observadores externos puderam verificar piora na

condição dos indivíduos. O referido estudo mostra-se relevante, pois salienta a importância da percepção que os pacientes com a comorbidade têm do efeito da substância sobre seu humor.

Uma metanálise de Di Florio e colaboradores<sup>36</sup> mostrou que mais de 1 em cada 3 pacientes com TB apresenta também TUS, e, nos homens, essa comorbidade é de 2 a 3 vezes maior, se comparados às mulheres. Evidências apontam para o fato de que o curso da doença em pacientes com TB e TUS é marcado por significativo aumento na morbidade em relação aos pacientes com TB isolado; além disso, uma história de TUS em comorbidade com TB ao longo da vida está associada a maior número de episódios, início precoce da doença, maior duração dos episódios, ciclagem rápida, taxas mais altas de tentativas de suicídio, maior número de hospitalizações, presença de TEPT, anorexia, história de psicose, transtorno por uso de outras substâncias e história familiar de uso de substâncias, bem como prejuízo no funcionamento em relação a pacientes sem história de TUS.<sup>37</sup> Uma metanálise de Carrà e colaboradores<sup>38</sup> mostrou também que 20,1% dos pacientes com TB apresentavam tentativas de suicídio documentadas. Comparados a controles saudáveis, aqueles que apresentavam comorbidade com TUS ou transtorno por uso de álcool (TUA) eram mais propensos a tentar suicídio. Esse mesmo estudo mostrou que indivíduos com TB usuários de *Cannabis* apresentavam a mesma associação positiva com tentativas de suicídio, sugerindo que o consumo dessa substância pode ter também consequências graves para os bipolares. Pacientes com TB e comorbidade com transtorno por uso de *Cannabis* apresentam risco aumentado de dependência de nicotina, transtorno por uso de álcool e drogas, bem como transtorno da personalidade antissocial, se comparados àqueles sem transtorno por uso de *Cannabis*. Esses indivíduos que apresentam a referida coocorrência também têm um início precoce da doença bipolar, maior número de comorbidades, curso mais severo da doença e maior número de episódios depressivos, maníacos e hipomaníacos em comparação àqueles sem transtorno por uso de *Cannabis*.<sup>39</sup> Assim, é importante investigar a história familiar desses pacientes, pois a presença de transtorno por uso de outras substâncias em parentes pode ser um bom preditor de comorbidade de TUS em sujeitos bipolares. Essas variáveis são facilmente acessadas na prática clínica e podem ajudar na identificação de um subgrupo particularmente grave de pacientes com TB.<sup>37</sup>

A comorbidade com TUS afeta não apenas o curso, mas também o

prognóstico do TB, com aumento dos sintomas resistentes ao tratamento, pior resposta ao lítio, aumento da incapacidade e menores escores de qualidade de vida. <sup>40</sup> Destacam-se, também, a piora na adesão ao tratamento e a pior recuperação dos episódios.

De acordo com o estudo populacional ECA, embora outras drogas também sejam utilizadas por pacientes com TB, o álcool é a substância mais comumente consumida. Estudos mostram que 30 a 35% dos sujeitos bipolares também apresentam dependência de álcool.<sup>36</sup>

É cada vez mais claro que a coocorrência de TUA com o TB altera fenomenologicamente a apresentação do último, sendo significativamente pior do que naqueles que não apresentam tal comorbidade. Pacientes bipolares e com TUA (abuso e dependência de álcool), em comparação àqueles sem TUA, têm taxas mais altas de mania mista ou disfórica, maior taxa de ciclagem rápida, maior gravidade dos sintomas maníacos e depressivos e aumento da agressividade, impulsividade e do comportamento suicida. <sup>41</sup> No que concerne a tal comportamento, salienta-se que o TB está associado a altas taxas de suicídio, e o consumo de álcool, por sua vez, é um importante fator de risco para esse fenômeno. No TB, especificamente, o suicídio é causa de morte em 5 a 15% dos pacientes, e entre 25 e 60% deles cometem ao menos uma tentativa ao longo do curso da doença. <sup>42</sup> Nesse contexto, os efeitos deletérios de um transtorno são compostos pela presença de outro. Os pacientes têm maior chance de sofrer recaída de seu TUA se apresentarem um transtorno psiquiátrico comórbido; de outra parte, a coocorrência com TUA aumenta a cronicidade, a incapacidade e a mortalidade do TB.

Esse aumento de problemas associados a comorbidade de TB e TUA também é agravado pela tradicional separação entre os serviços de psiquiatria e de tratamento de dependência de uso de substâncias em muitos países. Assim, esses pacientes acabam não recebendo a intervenção adequada, pois não se leva em conta a presença da comorbidade nesses casos. Isso é agravado ainda mais pela escassez de pesquisas científicas sobre intervenções e tratamentos em pacientes com comorbidades psiquiátricas.<sup>31</sup>

## **TRANSTORNOS ALIMENTARES**

Estudos epidemiológicos e clínicos demonstram uma elevada taxa de coocorrência, tanto ao longo da vida como no momento atual, entre bulimia nervosa e transtornos do humor, transtornos de ansiedade e TUS.<sup>43</sup> Um estudo de Jen e colaboradores<sup>44</sup> mostrou que o transtorno alimentar é mais comum em pacientes com TB do que na população em geral. Os indivíduos com ambos os transtornos apresentaram início precoce da doença bipolar, maior severidade e instabilidade de humor e maior presença de sintomas depressivos quando comparados a pacientes com TB sem transtorno alimentar. Estudos controlados demonstraram que, nos familiares de indivíduos com anorexia ou bulimia nervosa, o risco de desenvolvimento de um transtorno do humor é superior em comparação a parentes de controles sem a condição alimentar; o risco relativo (RR) é, de fato, 2 a 3 vezes maior nos familiares de pacientes com anorexia nervosa,<sup>45</sup> e 1 a 3 vezes maior nos parentes daqueles com bulimia nervosa.<sup>46</sup> O TB, em particular, foi apresentado como mais frequente entre familiares de primeiro grau de pacientes bulímicos, em comparação à população em geral. A presença de transtornos do humor foi considerada um fator preditivo de curso desfavorável e de pior resposta ao tratamento em vários estudos de seguimento, quer na bulimia, quer na anorexia nervosa.<sup>47</sup> Pesquisas mostram que 9,5% dos pacientes com TB também apresentam transtorno de compulsão alimentar periódica, e a coocorrência desses dois transtornos está associada a suicídio, psicose, instabilidade do humor, comorbidade com transtornos de ansiedade e abuso de substâncias.<sup>48</sup>

## MÚLTIPLAS COMORBIDADES

Em geral, os efeitos deletérios de um transtorno são compostos pela presença de outro no TB. Pacientes com TA têm uma chance maior de apresentar também TUS, e vice-versa. Aqueles com TB e TUS têm 3 vezes mais chance que indivíduos sem TUS de apresentar também TAs ao longo da vida.<sup>34</sup> Da mesma forma, aqueles com TA e TB têm risco aumentado de uso de álcool e outras substâncias. Em particular, indivíduos com ataques de pânico e TB parecem ter risco aumentado para o abuso de sedativos, cocaína e estimulantes. Os pacientes com TB e ambas as condições – TA e TUS – apresentaram idade de início mais precoce, pior funcionamento e pior cognição.<sup>3</sup> Devido à alta prevalência de coexistência de TA e TUS, uma

avaliação cuidadosa do paciente com TB deve procurar identificar e tratar ambas as condições.

Além disso, pacientes com TB têm risco muito maior de apresentar transtornos de personalidade que a população em geral, e esse risco é ainda superior naqueles que apresentam TUS (52%) do que em indivíduos sem TUS (24%).<sup>3</sup> Essa associação é relevante clinicamente, pois sabe-se que a comorbidade com transtornos da personalidade ou com TA agrava o TB, mesmo sem os efeitos negativos do abuso de substâncias.<sup>34</sup>

## **BASES NEUROBIOLÓGICAS**

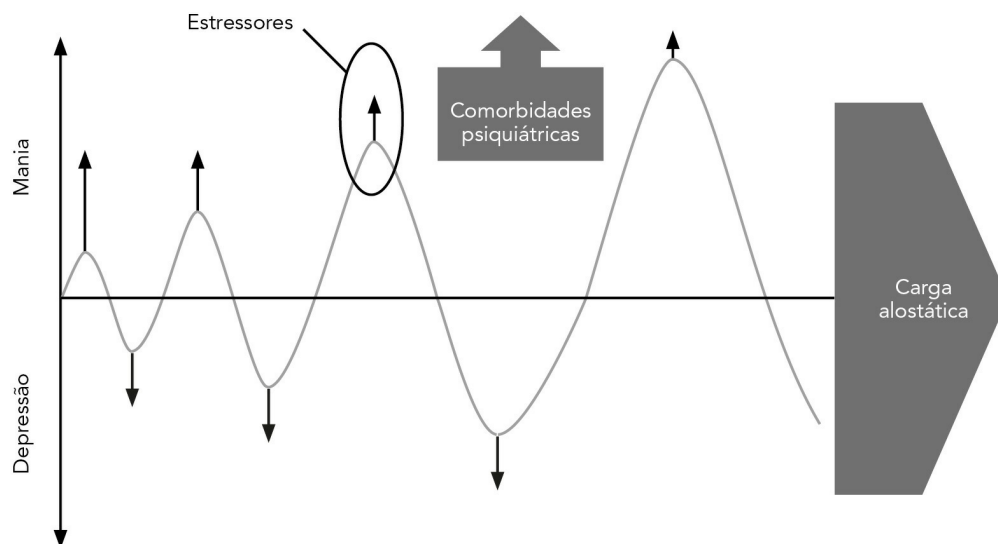
O estudo dos efeitos do estresse contribui para o entendimento do impacto das comorbidades no TB, em especial daquela com TA. A resposta ao estresse tem sido estudada de modo extensivo e envolve os sistemas neuroendócrinos, incluindo serotonérgico, dopaminérgico, opioide e eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, em toda sua complexidade, causando alteração nos neurotransmissores, receptores e, conseqüentemente, na função e estrutura neuronal. Uma resposta biológica prolongada ao estresse parece ser responsável em parte pelas alterações físicas e cognitivas observadas nos pacientes que apresentam comorbidades.<sup>49</sup> A inadequada capacidade de terminar com a cascata de eventos neuroendócrinos da resposta ao estresse é um dos fatores de estudo da neurobiologia dos TAs. Esses sistemas neurotransmissores também estão alterados nos quadros depressivos e no TB.

O sistema noradrenérgico apresenta atividade aumentada durante quadros de mania e também nos TAs.<sup>49-50</sup> O aumento da atividade da noradrenalina foi correlacionado com a gravidade da mania, mas não com a agitação psicomotora. Mesmo antes do início de um quadro maníaco, os níveis urinários de noradrenalina podem estar aumentados, sugerindo que essa elevação possa contribuir para o desenvolvimento dos sintomas.<sup>5</sup> Esse fato pode explicar em parte o acréscimo de gravidade ao curso do TB na presença de TAs. Há relatos de aumento na atividade dopaminérgica em estados de mania aguda e também nos TAs, em especial no TEPT. O estresse apresenta influência no ritmo circadiano e na interação social, por meio da modulação de vias dopaminérgicas, podendo, assim, afetar o TB.<sup>51</sup> Outras evidências são provenientes da ação dos medicamentos que têm efeito sobre ambos os transtornos (TA e TB); por exemplo, os inibidores seletivos da recaptção de

serotonina são usados na depressão bipolar e para TAs. O lítio também atua nas vias serotoninérgicas e apresenta ação ansiolítica.

Kapczinski e colaboradores<sup>8</sup> apresentam dados que sustentam a noção de que a ocorrência de comorbidades clínicas e psiquiátricas no TB, além de aspectos como o declínio cognitivo que acompanha o curso da doença, esteja associada ao paradigma da carga alostática. O termo *carga alostática* se refere a uma visão cumulativa e multissistêmica do aporte fisiológico, requerida para adaptação a diferentes condições. Sistemas alostáticos (adaptativos) capacitam o indivíduo a responder a diversas situações além daquelas estritamente fisiológicas, tal como estar desperto ou dormindo, exercitar-se, lidar com barulhos, infecção, fome, etc. Ainda que os mecanismos adaptativos da alostase possam ser protetores para o indivíduo, existe um preço a se pagar por esse restabelecimento “forçado” de parâmetros, especialmente se os processos alostáticos se tornam extremos ou ineficientes. O custo desses processos é chamado de *carga alostática*. Ainda que tais processos sejam respostas adaptativas a demandas externas e internas, isso ocorre dentro de limites; quando há uma sobrecarga imposta por eventos imprevisíveis, a carga alostática pode aumentar de modo drástico, causando a chamada *sobrecarga alostática*, que está associada a condições patológicas.

O modelo da carga alostática contribui para a elucidação de achados aparentemente não associados, como a vulnerabilidade ao estresse, o prejuízo cognitivo e as altas taxas de comorbidades no TB;<sup>7,8</sup> esse transtorno, portanto, poderia ser visto como uma doença de estados alostáticos cumulativos, em que a carga alostática aumenta progressivamente à medida que estressores, episódios da doença e uso de substâncias ocorrem ao longo do tempo. Assim, os desfechos negativos do TB, tal como o declínio cognitivo e as comorbidades clínicas e psiquiátricas, seriam relacionados ao acúmulo da carga alostática. No que concerne especificamente à ocorrência das comorbidades psiquiátricas, sob o paradigma da carga alostática, essas condições seriam equivalentes ao estresse repetido e aumentariam os efeitos deletérios da alostase nos pacientes com TB (Fig. 11.3). De fato, existem dados consistentes demonstrando que tanto a comorbidade ansiosa como o consumo de substâncias estão associados a piores desfechos, como já foi mencionado.



**Figura 11.3**

Carga alostática e neuroprogressão no transtorno bipolar.

Fonte: Com base em Kapczinski e colaboradores.<sup>8</sup>

Cabe ressaltar que os estressores vitais têm impacto no substrato neural; no caso do TB, sua reatividade parece ser modificada pelos repetidos episódios de humor, em um processo semelhante ao fenômeno de *kindling*, ou sensibilização. Dano ao DNA e cascatas pró-apoptóticas são produzidos pela repetição dos episódios, promovendo um rearranjo cerebral, com aumento no volume da amígdala e redução do hipocampo e do córtex pré-frontal. Tal rearranjo está associado a aumento na resposta emocional e piora na capacidade de lidar com o estresse, tornando os indivíduos progressivamente mais vulneráveis aos estressores vitais.

Assim, os efeitos da carga alostática parecem ser um processo pernicioso que se reflete nos danos que o estresse causa em regiões específicas do cérebro, como, por exemplo, o córtex pré-frontal – região envolvida nas funções executivas (como processos cognitivos, comportamentais, emocionais e biológicos complexos) que o indivíduo mobiliza para lidar com os estressores. Considerando que os pacientes bipolares apresentam disfunção executiva pela neurotoxicidade relacionada à fisiopatologia da doença, é possível que exista uma capacidade cada vez menor de lidar com os estressores, aumentando a vulnerabilidade ao desenvolvimento de outras comorbidades psiquiátricas e reduzindo a resiliência desses pacientes. De acordo com o modelo referido, o consumo de substâncias consiste em



estímulo estressor que influencia o curso do TB por meio de um processo de retroalimentação deletério.<sup>52</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O TB, em todas as faixas etárias, está associado a altas taxas de transtornos psiquiátricos, os quais frequentemente se apresentam na forma de múltiplas comorbidades, incluindo TUSs, TAs, TDAH, TOC, transtornos da conduta, transtorno do controle de impulsos e transtornos da personalidade. A comorbidade no TB tem implicações diagnósticas, terapêuticas e prognósticas. A presença de comorbidades psiquiátricas em pacientes com TB determina um subgrupo que apresenta maior gravidade. Assim, a abordagem terapêutica a ambos os transtornos é fundamental, a fim de que os efeitos deletérios de um sobre o outro possam ser observados e tratados. Considera-se, nesse contexto, a importância da avaliação precoce de tais condições, para evitar os efeitos deletérios a longo prazo.

Muitos estudos mostram também a dificuldade em diagnosticar um transtorno psiquiátrico como uma comorbidade no TB. Muitas vezes, os sintomas coexistem tanto no TB quanto na patologia considerada comórbida, o que pode dificultar e confundir um diagnóstico mais acurado. Outros estudos sugerem que esses sintomas seriam secundários ao episódio de humor, por apresentarem fisiopatologia comum, e não caracterizariam uma comorbidade psiquiátrica.

O tratamento das comorbidades no TB ainda representa um grande desafio. A complexidade das apresentações clínicas e dos padrões de associação entre esses transtornos não permite identificar um único modelo que explique o fenômeno da comorbidade no TB. Há uma grande necessidade de pesquisas e estudos clínicos nessa área para elucidar a fisiopatologia das associações e, conseqüentemente, propiciar um tratamento mais específico para esse subgrupo de pacientes e baseado em evidências mais consistentes. De forma geral, tal subgrupo de bipolares apresenta maior gravidade e necessita de combinação de medicamentos, sendo menos provável a monoterapia. Além disso, com frequência há necessidade de associar abordagens psicoterápicas e psicossociais específicas, especialmente no caso da comorbidade com TUSs.



## REFERÊNCIAS

1. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE JR, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(3):420-6.
2. Lala SV, Sajatovic M. Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;25(1):20-5.
3. Vornik LA, Brown ES. Substance-abuse comorbidity in bipolar disorder: general considerations and treatment approaches. *Clin Approaches Bipolar Disord*. 2007;6:3-11.
4. Maremanni I, Pacini M, Perugi G, Akiskal HS. Disturbo bipolare e abuso di sostanze: una doppia diagnosi con un substrato comune? *Giorn Ital Psicopat*. 2005;11:207-14.
5. Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology and treatment issues. *J Affect Disord*. 2002;68(1):1-23.
6. Goldberg D. A dimensional model for common mental disorders. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996;(30):44-9.
7. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(6):858-73.
8. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(4):675-92.
9. Faraone SV, Biederman J, Wozniak J. Examining the comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar I disorder: a meta-analysis of family genetic studies. *Am J Psychiatry*. 2012;169(12):1256-66.
10. Makris N, Seidman LJ, Brown A, Valera EM, Kaiser JR, Petty CR, et al. Further understanding of the comorbidity between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and bipolar disorder in adults: an MRI study of cortical thickness. *Psychiatry Res*. 2012;202(1):1-11.
11. Di Nicola M, Sala L, Romo L, Catalano V, Even C, Dubertret C, et al. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder in major depressed and bipolar subjects: role of personality traits and clinical implications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264(5):391-400.
12. Perroud N, Cordera P, Zimmermann J, Michalopoulos G, Bancila V, Prada P, et al. Comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and bipolar disorder in a specialized mood disorders outpatient clinic. *J Affect Disord*. 2014;168:161-6.
13. Patel NC, DelBello MP, Bryan HS, Adler CM, Kowatch RA, Stanford K, et al. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(3):289-97.
14. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2222-9.
15. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(5):543-52.
16. Vázquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview. *Depress Anxiety*. 2014;31(3):196-206.
17. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157(1):124-6.

- González-Pinto A, Galán J, Martín-Carrasco M, Ballesteros J, Maurino J, Vieta E. Anxiety as a
18. marker of severity in acute mania. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;126(5):351-5.
  19. Castilla-Puentes R, Sala R, Ng B, Galvez J, Camacho A. Anxiety disorders and rapid cycling: data from a cohort of 8129 youths with bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2013;201(12):1060-5.
  20. Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Gazalle FK, Tramontina J, et al. Anxiety comorbidity and quality of life in bipolar disorder patients. *Can J Psychiatry.* 2007;52(3):175-81.
  21. Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington NA, et al. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry.* 2006;189:20-5.
  22. Himmelhoch JM. Social anxiety, hypomania and the bipolar spectrum: data, theory and clinical issues. *J Affect Disord.* 1998;50(2-3):203-13.
  23. Shashidhara M, Sushma BR, Viswanath B, Math SB, Janardhan Reddy YC. Comorbid obsessive compulsive disorder in patients with bipolar-I disorder. *J Affect Disord.* 2015;174:367-71.
  24. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
  25. Parvin MM, Swartz CM. Mania or Anxiety disorders linked to panic disorders. *Am J Psychiatry.* 2002;159(12):2115-6.
  26. Amerio A, Odone A, Liapis CC, Ghaemi SN. Diagnostic validity of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;129(5):343-58.
  27. Cederlöf M, Lichtenstein P, Larsson H, Boman M, Rück C, Landén M, et al. Obsessive-compulsive disorder, psychosis, and bipolarity: a longitudinal cohort and multigenerational family study. *Schizophr Bull.* Epub 2014 Dec 15.
  28. Perugi G, Toni C, Akiskal HS. Anxious-bipolar comorbidity: diagnostic and treatment challenges. *Psychiatr Clin North Am.* 1999;22(3):565-83.
  29. Zeng R, Cohen LJ, Tanis T, Qizilbash A, Lopatyuk Y, Yaseen ZS, et al. Assessing the contribution of borderline personality disorder and features to suicide risk in psychiatric inpatients with bipolar disorder, major depression and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res.* 2015;226(1):361-7.
  30. Manna V. Alla ricerca di fattori patogenici comuni tra dipendenze e disturbi mentali: disedonia e comorbidità psichiatrica. *Giorn Ital Psicopat.* 2006;12:72-84.
  31. Farren CK, Hill KP, Weiss RD. Bipolar disorder and alcohol use disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(6):659-66.
  32. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry.* 1985;142(11): 1259-64.
  33. Abreu LN, Nery FG, Harkavy-Friedman JM, Almeida KM, Gomes BC, Oquendo MA, et al. Suicide attempts are associated with worse quality of life in patients with bipolar disorder type I. *Compr Psychiatry.* 2012;53(2):125-9.
  34. Mitchell JD, Brown ES, Rush AJ. Comorbid disorders in patients with bipolar disorder and concomitant substance dependence. *J Affect Disord.* 2007;102(1-3):281-7.
  35. Weiss RD, Kolodziej M, Griffin ML, Najavits LM, Jacobson LM, Greenfield SF. Substance use and perceived symptom improvement among patients with bipolar disorder and substance dependence. *J Affect Disord.* 2004;79(1-3):279-83.
  36. Di Florio A, Craddock N, van den Bree M. Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidity rates. *Eur Psychiatry.* 2014;29(3):117-24.
  37. Nery FG, Miranda-Scippa A, Nery-Fernandes F, Kapczynski F, Lafer B. Prevalence and clinical correlates of alcohol use disorders among bipolar disorder patients: results from the Brazilian Bipolar Research Network. *Compr Psychiatry.* 2014;55(5):1116-21.
  38. Carrà G, Bartoli F, Crocamo C, Brady KT, Clerici M. Attempted suicide in people with

- cooccurring bipolar and substance use disorders: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2014;167:125-35.
39. Lev-Ran S, Le Foll B, McKenzie K, George TP, Rehm J. Bipolar disorder and cooccurring cannabis use disorders: characteristics, comorbidities and clinical correlates. *Psychiatry Res.* 2013;209(3):459-65.
  40. Singh J, Mattoo SK, Sharan P, Basu D. Quality of life and its correlates in patients with dual diagnosis of bipolar affective disorder and substance dependence. *Bipolar Disord.* 2005;7(2):187-91.
  41. Frye MA, Salloum IM. Bipolar Disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. *Bipolar Disord.* 2006;8(6):677-85.
  42. Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord.* 2003;5(1):58-61.
  43. Garfinkel PE, Lin E, Goering P, Spegg C, Goldbloom PS, Kennedy S, et al. Bulimia Nervosa in a Canadian Community sample: prevalence and comparison of subgroups. *Am J Psychiatry.* 1995;152(7):1052-8.
  44. Jen A, Saunders EF, Ornstein RM, Kamali M, McInnis MG. Impulsivity, anxiety, and alcohol misuse in bipolar disorder comorbid with eating disorders. *Int J Bipolar Disord.* 2013;1:13.
  45. Hudson JI, Pope HG Jr, Jonas JM, Yurgelun-Todd D. Phenomenologic relationship of eating disorders to major affective disorders. *Psychiatry Res.* 1983;9(4):345-54.
  46. Hudson JI, Pope HG Jr, Yurgelun-Todd D, Jonas JM, Frankenburg FR. A controlled study of lifetime prevalence of affective and other psychiatric disorders in bulimic outpatients. *Am J Psychiatry.* 1987;144(10):1283-7.
  47. Maddocks SE, Kaplan AS. The prediction of treatment response in bulimia nervosa: a study of patients variables. *Br J Psychiatry.* 1991;159(6):846-9.
  48. McElroy SL, Crow S, Biernacka JM, Winham S, Geske J, Cuellar Barboza AB, et al. Clinical phenotype of bipolar disorder with comorbid binge eating disorder. *J Affect Disord.* 2013;150(3):981-6.
  49. de Graaf R1, Bijl RV, Ten Have M, Beekman AT, Vollebergh WA. Pathways to comorbidity: the transition of pure mood, anxiety and substance use disorders into comorbid conditions in a longitudinal population based study. *J Affect Disord.* 2004;82(3):461-7.
  50. Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, Morgan CA 3rd, Nicolaou AL, Nagy LM, et al. Noradrenergic and serotonergic function in post-traumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(8):749-58.
  51. Vieira RM, Gauer GJ. Posttraumatic stress disorder and bipolar mood disorder. *Rev Bras Psiquiatr.* 2003;25 Suppl 1:55-61.
  52. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Arndt S. The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2000;48(6):477-85.

**12**



# Profílatia/manutenção no transtorno bipolar

**Wagner de Sousa Gurgel**  
**Fabio Gomes de Matos e Souza**

## INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é uma síndrome médica crônica heterogênea em fenomenologia, fisiopatologia e tratamento, com grande morbidade e mortalidade. O curso longitudinal da doença é frequentemente caracterizado por não recuperação, sintomas subsindrômicos, déficits cognitivos e incapacitação no funcionamento social. O risco de morte prematura por causas não naturais (suicídio) e naturais (doenças cardiovasculares) é bem maior do que na população em geral. <sup>1</sup>

O principal erro no tratamento do TB é considerá-lo como um transtorno caracterizado por crises isoladas de mania, de depressão ou mistas, e não como um transtorno crônico com diferentes proporções dos referidos episódios. O enfoque central não deve ser apenas remitir essas crises, mas, sim, impedir que elas venham a ocorrer. A recorrência, portanto, é a regra, não a exceção. Segundo o Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD), 80% dos pacientes têm recaída por episódio depressivo, e 5% deles recaem a cada mês. <sup>2</sup>

Assim, o tratamento de manutenção tem como principal objetivo minimizar riscos para o próprio paciente e para outros, escolhendo a terapia

de acordo com a melhor evidência científica e, ainda, levando em consideração fatores individuais, como resposta clínica e tolerabilidade aos medicamentos. A resistência à terapia medicamentosa parece aumentar a cada recorrência do transtorno, reforçando ainda mais a importância do tratamento profilático. Os principais objetivos no tratamento de manutenção são resumidos no Quadro 12.1.<sup>1</sup>

**QUADRO 12.1 Principais objetivos no tratamento de manutenção do transtorno bipolar**

- Abolir os episódios e mudanças de humor.
- Reduzir o número de episódios.
- Reduzir a intensidade dos episódios.
- Reduzir a duração dos episódios.
- Promover maior estabilidade do humor (menos sintomas subsindrômicos) entre os episódios.
- Reduzir a taxa de suicídio.

Fonte: Gitlin e Frye.<sup>1</sup>

O surgimento de sintomas na fase de continuação (primeiros 4 a 6 meses após a remissão dos sintomas) constitui uma recaída; se acontecesse na fase de manutenção (6 a 12 meses ou mais após a remissão dos sintomas), seria uma recorrência. Não existe consenso na literatura acerca do tempo exato, após a remissão dos sintomas, que define a transição do tratamento de continuação para o de manutenção. Um período de pelos menos três a seis meses de estabilidade clínica após um episódio agudo é o mínimo, segundo revisões mais recentes.<sup>1</sup>

Embora, na maior parte do tempo, o tratamento clínico do TB ocorra durante a fase de manutenção, existem poucas evidências empíricas para orientar quais medicações deveriam ser utilizadas para manter a eutímia. Quando o paciente responde ao tratamento instituído na fase aguda, em geral os mesmos fármacos continuam a ser utilizados no tratamento profilático.<sup>3</sup>

O ideal da medicina baseada em evidências seria que a decisão clínica consistisse na integração da evidência baseada em pesquisa e dos fatores individuais do paciente. Entretanto, outros fatores influenciam a decisão clínica da prescrição medicamentosa: a experiência prática com o fármaco a ser prescrito, as doses de administração e o monitoramento do tratamento mais fáceis, os custos financeiros dos medicamentos mais baixos e, ainda, a propaganda intensiva dos laboratórios.

## **FATORES QUE DIFICULTAM O TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO**

## **Comorbidades**

É importante também observar o tipo de comorbidade apresentado pelo paciente, a fim de escolher o medicamento que melhor se adapta ao seu perfil. Dependência química, diferentes transtornos de ansiedade e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) são entidades clínicas comórbidas frequentes do TB. Entre 88 e 97% dos pacientes bipolares preenchem critérios para pelo menos um outro transtorno mental.<sup>4</sup>

Prevenir e tratar as comorbidades clínicas nesses indivíduos implica maior bem-estar psicológico e, provavelmente, evolução menos grave da doença.<sup>1</sup>

## **Sintomas interepisódicos, subsindrômicos e características mistas**

A detecção dos sintomas depressivos é muito importante, pois eles agravam sobremaneira o prognóstico do TB. Embora a doença seja caracterizada por episódios de mania e/ou hipomania, os pacientes passam a maior quantidade do tempo em episódios depressivos, quer apresentem o tipo I, quer apresentem o tipo II do transtorno.<sup>5</sup>

Os sintomas subsindrômicos ocorrem em aproximadamente 25% de todas as consultas. Eles são comuns durante o tratamento de manutenção e estão associados a recaída em episódios da mesma polaridade. Em 441 indivíduos com TB, sintomas depressivos clinicamente significativos ocorreram em 94,1% daqueles com hipomania, enquanto 70,1% em um episódio depressivo tinham sintomas maníacos. Os sintomas depressivos e maníacos estavam associados a pior qualidade de vida.<sup>1</sup>

## **Prevenção de suicídio**

A gravidade da depressão bipolar e o risco de o indivíduo cometer suicídio são altos. Uma metanálise de 15 estudos identificou alta prevalência de tentativas de suicídio ao longo da vida tanto entre pacientes bipolares do tipo I (36,3%) como do tipo II (32,4%).<sup>6</sup> Além disso, um grande estudo de coorte de 2011 mostrou que, entre os pacientes do sexo masculino, o risco de suicídio em sujeitos bipolares (7,8%) foi o maior entre todos os transtornos psiquiátricos.<sup>7</sup>

## TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O lítio permanece como o padrão-ouro do medicamento profilático no TB, especialmente para reduzir recaídas maníacas ou hipomaníacas.

### Guidelines

Existem diversas diretrizes para orientar qual o tipo de conduta a ser preconizado para o tratamento de manutenção do TB, como, por exemplo, as da Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT),<sup>3</sup> da British Association of Psychopharmacology <sup>8</sup> e da World Federation of Societies of Biological Psychiatry.<sup>5</sup> No Brasil, as recomendações mais atualizadas foram compiladas por especialistas brasileiros em uma edição especial da *Revista Debates em Psiquiatria*, da Associação Brasileira de Psiquiatria, em 2011.<sup>3</sup> Tais recomendações são apresentadas a seguir.

A Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments<sup>3</sup> propõe que os fármacos de primeira escolha para o tratamento profilático do TB são: lítio, valproato, lamotrigina (eficácia limitada em prevenir mania), olanzapina, quetiapina, aripiprazol, risperidona injetável de longa ação e ziprasidona (não aprovada em monoterapia, mas, sim, quando em associação com lítio ou valproato). Há, também, evidência da combinação olanzapina + fluoxetina como uma segunda opção para o tratamento de manutenção da depressão bipolar. O Quadro 12.2 mostra as recomendações da CANMAT 2013.

QUADRO 12.2 Recomendações da Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments – CANMAT

Primeira linha	Monoterapia: lítio, valproato, lamotrigina (eficácia limitada em prevenir mania), olanzapina, quetiapina, risperidona LA, aripiprazol Em associação ao lítio ou valproato: quetiapina, risperidona injetável LA, aripiprazol, ziprasidona
Segunda linha	Monoterapia: carbamazepina, paliperidona LA Combinações: lítio + valproato, lítio + carbamazepina, lítio ou valproato + olanzapina, lítio + risperidona, lítio + lamotrigina, olanzapina + fluoxetina
Terceira linha	Monoterapia: asenapina Em associação: fenitoína, clozapina, ECT, topiramato, ômega 3, oxcarbazepina, gabapentina, asenapina
Não recomendados	Monoterapia: gabapentina, topiramato, antidepressivos Em associação: flupentixol

ECT = eletroconvulsoterapia; LA = longa ação.

Fonte: Yatham e colaboradores.<sup>3</sup>

As diretrizes da British Association of Psychopharmacology<sup>8</sup> estão resumidas no Quadro 12.3.



#### QUADRO 12.3 Diretrizes da British Association of Psychopharmacology para o tratamento de manutenção do transtorno bipolar

- Considerar o lítio em monoterapia como primeira escolha. É provavelmente efetivo na prevenção de recaídas tanto maníacas como depressivas, apesar de ser mais efetivo em prevenir a mania.
- Quetiapina previne tanto recaídas maníacas como depressivas.
- Valproato provavelmente previne recaídas maníacas e depressivas.
- Lamotrigina previne melhor recaídas depressivas do que maníacas.
- Olanzapina previne melhor recaídas maníacas do que depressivas.
- A carbamazepina é menos efetiva que o lítio, mas pode ser usada em monoterapia nos casos em que o lítio foi ineficaz.
- Aripiprazol previne recaídas maníacas.

Fonte: Goodwin.<sup>8</sup>

A extensa revisão presente nas diretrizes da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)<sup>5</sup> acrescenta informações importantes, como a avaliação do potencial de prevenção de suicídio dos diversos tratamentos utilizados no TB, mostrando que somente o lítio, a clozapina e os antidepressivos apresentam evidências adequadas na redução desse risco.<sup>5</sup>

No Brasil, existe uma revisão sistemática aprofundada de estudos clínicos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo sobre o tratamento farmacológico do TB, a qual foi publicada em 2011 pela Revista Brasileira de Psiquiatria.<sup>10</sup> Além disso, as diretrizes clínicas baseadas em evidências para o tratamento de manutenção do transtorno foram compiladas em uma edição especial da *Revista Debates em Psiquiatria*.<sup>9</sup>

Essa revisão se concentrará nos medicamentos com maior grau de evidência na literatura. Serão usados como base os níveis de recomendação para cada fármaco da CANMAT 2013 (Quadro 12.2).

### Lítio – Primeira linha

O lítio é o agente que apresenta mais evidências como tratamento de manutenção no TB. Um ensaio clínico randomizado com seguimento subsequente por dois anos de 768 pacientes mostrou superioridade desse medicamento em relação ao placebo no tempo para recorrência de mania ou depressão.<sup>11</sup> O lítio previne mais frequentemente recaídas de mania que de depressão. Entretanto, é também um antidepressivo.<sup>12</sup>

O fármaco permanece como o padrão-ouro, apesar do aumento do uso de outros agentes, como valproato, lamotrigina, carbamazepina e antipsicóticos atípicos. O uso do lítio pode estar declinando mesmo após ter aumentado o conhecimento sobre sua comprovada eficácia e sobre o tratamento dos efeitos colaterais. Uma metanálise de cinco ensaios clínicos randomizados que

avaliou a manutenção de lítio de 12 a 24 meses apontou que as recorrências aconteceram menos em pacientes que usavam o medicamento do que naqueles que recebiam placebo (risco relativo 0,7; 95% IC: 0,5-0,9). Porém, a taxa de descontinuação do tratamento devido a efeitos colaterais foi três vezes maior com o fármaco do que com o placebo (risco relativo 3; 95% IC: 1-8).<sup>13</sup>

O risco de recorrência em um ano após a descontinuação do lítio é três vezes maior do que naqueles que continuaram a tomá-lo (0,15 vs. 0,45). Além disso, sua descontinuação após a terapia de manutenção bem-sucedida não é aconselhável.<sup>14</sup>

O lítio reduz o risco de suicídio. Pacientes tomando o medicamento apresentam um risco de suicídio oito vezes menor que o daqueles que descontinuaram seu uso.<sup>14</sup> Uma metanálise de 31 estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados incluindo pacientes com TB, depressão unipolar e transtorno esquizoafetivo (n > 33.000), os quais compararam sujeitos em tratamento de manutenção com lítio vs. sem lítio, mostrou menor número de tentativas de suicídio e de suicídios realizados no grupo de manutenção. Além disso, no subgrupo de pacientes bipolares, o lítio mostrou-se um fator de proteção para o suicídio (risco relativo 0,2; 95% IC: 0,1-0,3).<sup>15</sup>

## **Anticonvulsivantes**

### ***Valproato – Primeira linha***

O valproato foi o primeiro fármaco, após o lítio, a demonstrar efeito no tratamento de manutenção do TB, apesar de não ser aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para essa finalidade. O medicamento revelou ter efeito profilático superior ao do lítio em medidas secundárias (maior tempo de duração bem-sucedida de profilaxia e menor deterioração de sintomas depressivos) e do placebo, com taxas menores de descontinuação. Esse efeito parece ser maior contra os episódios maníacos do que contra os depressivos.<sup>16</sup>

O efeito positivo do valproato em remitir um episódio de mania pode ser um bom preditor para a resposta profilática. Uma metanálise da utilização do medicamento no tratamento de manutenção do TB mostrou dois ensaios comparando-o ao placebo (n = 312), em que houve menor recorrência com o uso do fármaco (risco relativo 0,7; 95% IC: 0,5-0,9) e maior taxa de

descontinuação devido a efeitos colaterais no grupo recebendo valproato (principalmente ganho de peso, tremor e alopecia). Os outros quatro ensaios clínicos apresentados na metanálise compararam o medicamento ao lítio (n = 618), mostrando taxa de recorrência semelhante entre os grupos (risco relativo 1,02; 95% IC: 0,87-1,20); porém, houve menor descontinuação do tratamento devido a intolerância entre os pacientes tomando valproato (risco relativo 0,7; 95% IC: 0,5-0,9).<sup>16</sup>

### ***Lamotrigina – Primeira linha***

A lamotrigina demonstrou ser tão eficaz quanto o lítio no tratamento de manutenção dos pacientes com TB. Apresenta eficácia mínima em mania, portanto não deve ser usada em monoterapia quando o objetivo for a prevenção de episódios maníacos.<sup>5</sup>

A lamotrigina oferece um espectro clínico de eficiência que complementa o lítio, prevenindo episódios de depressão, e é eficaz nos transtornos bipolares com ciclagem rápida e tipo II. Além disso, é eficaz e bem tolerada e parece não ter efeito sobre o peso tanto em monoterapia como em terapia adjuntiva com valproato, antipsicóticos, lítio ou antidepressivos para pacientes bipolares tipo I ambulatoriais. Uma metanálise de dois ensaios clínicos randomizados comparando lamotrigina e lítio no tratamento de manutenção mostrou eficácia semelhante entre os grupos, porém com menor taxa de descontinuação devida a efeitos colaterais entre aqueles tomando lamotrigina (risco relativo 0,5; 95% IC: 0,3-0,8).<sup>13</sup> Outro estudo aberto de seguimento por cinco anos comparado esses mesmos fármacos mostrou melhor tolerabilidade no grupo que tomava lamotrigina.<sup>3</sup>

### ***Carbamazepina – Segunda linha***

Uma comparação de 10 estudos de carbamazepina com o lítio mostrou eficácia semelhante. Entretanto, um estudo mostra que apenas 8% dos pacientes tratados com carbamazepina ficaram estáveis por 3 a 4 anos. Uma metanálise mais recente de quatro estudos clínicos randomizados de manutenção comparando carbamazepina e lítio (n = 464) mostrou taxas de recorrências e hospitalizações equivalentes entre as medicações.<sup>17</sup>

A carbamazepina pode ser útil em indivíduos com sintomas que não respondem a outros tratamentos e em alguns tipos de TB – pacientes que apresentam o tipo II da doença, mania disfórica, abuso de substâncias e história negativa de TB em parentes de primeiro grau.<sup>17</sup>

A carbamazepina tem potencial de interação importante com outros fármacos, por isso vem sendo substituída pela oxcarbazepina. Esta última tem uma série de vantagens sobre a primeira: não é necessário monitorar os níveis plasmáticos, realizar testes de funções hepáticas nem testes sanguíneos, e ela causa menos indução do citocromo P450. Ainda não existem dados suficientes sobre a efetividade da oxcarbazepina no tratamento de manutenção do TB, mas já existe alguma evidência de eficácia no tratamento de fase aguda.<sup>8</sup>

### ***Topiramato – Não recomendado***

Cinco estudos controlados por placebo falharam. Não é usado como fármaco de primeira linha para tratamento de manutenção do TB. Em um estudo com 76 pacientes, foram vistas melhora leve em 47% e moderada em 13% de pacientes bipolares tratados com topiramato. Alguns estudos sugerem seu uso em indivíduos que tenham comorbidade com álcool e obesidade, pois o fármaco ajuda na redução do peso. Deve-se, porém, estar atento à perda de memória, especialmente em doses mais altas.<sup>5</sup>

### **Antipsicóticos**

Os antipsicóticos típicos são eficazes no tratamento de mania, entretanto não demonstraram eficácia em tratar depressão bipolar e têm pouca relevância no tratamento de manutenção. Esses fármacos não foram usados com essa indicação em virtude dos efeitos colaterais importantes observados ao longo do tempo, como discinesia tardia, ganho de peso, sedação e disfunção sexual, que levam a não adesão.<sup>8</sup>

Os antipsicóticos atípicos têm reconhecida evidência no tratamento de fase aguda tanto de episódios maníacos (olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona e aripiprazol) quanto de depressivos (quetiapina e olanzapina + fluoxetina). Uma metanálise de 20 estudos clínicos randomizados ratifica a

capacidade profilática dessa classe farmacológica no tratamento de manutenção do TB.<sup>18</sup>

### ***Quetiapina – Primeira linha***

A quetiapina é considerada eficaz em monoterapia ou em combinação com lítio e valproato para o tratamento de manutenção de TB. Além disso, o medicamento foi mais eficaz que o lítio na prevenção de episódios depressivos, apesar de ambos terem eficácia semelhante na prevenção de episódios maníacos.<sup>11</sup>

Um estudo clínico randomizado comparando quetiapina a placebo em tratamento de manutenção por 12 meses de pacientes bipolares mostrou a superioridade do fármaco em prevenir recorrências, com especial efetividade na prevenção de episódios depressivos. A taxa de descontinuação devido a efeitos colaterais foi semelhante à do placebo.<sup>19</sup>

Dois estudos randomizados, totalizando 1.334 pacientes bipolares em tratamento de manutenção com a combinação de quetiapina com lítio ou valproato, provaram a eficácia superior do fármaco em relação ao placebo.<sup>3</sup>

### ***Olanzapina – Primeira linha***

Quando a olanzapina (n = 225) foi comparada ao placebo (n = 136) por 48 semanas, demonstrou-se que o tempo para recaída (maníaca ou depressiva) no grupo que recebeu o medicamento foi significativamente maior (174 vs. 22 dias). A taxa de recaída foi maior no grupo placebo (80,1 vs. 46,7%).<sup>3</sup> Pacientes com menor número de episódios (menos de cinco) parecem ter melhor resposta profilática a episódios maníacos com a olanzapina. Cinco estudos clínicos randomizados avaliaram o uso do fármaco no tratamento de manutenção no TB, apresentando sua maior efetividade em prevenir as recorrências maníacas do que depressivas.<sup>20</sup>

No uso prolongado de olanzapina, podem aparecer efeitos colaterais metabólicos graves, como ganho de peso excessivo e hiperinsulinemia, com a possibilidade de causar síndrome metabólica.<sup>21</sup>

### ***Aripiprazol – Primeira linha***

O aripiprazol em monoterapia é considerado eficaz em mania e no tratamento de manutenção do TB. Trata-se de uma alternativa válida em profilaxia da doença na prevenção de mania, mas não de recorrências depressivas. O medicamento também mostrou eficácia quando em combinação com lítio ou valproato em um ensaio clínico randomizado com seguimento por 12 meses, porém teve resultado negativo na terapia combinada em outro estudo de seguimento por 6 meses. Essa combinação aripiprazol + lítio ou valproato parece ter menor risco de efeitos colaterais metabólicos graves do que outros antipsicóticos atípicos.<sup>3</sup>

### ***Risperidona – Primeira linha***

Não existem estudos clínicos randomizados que tenham avaliado a forma oral da risperidona no tratamento de manutenção do TB, porém sua eficácia no tratamento da fase aguda, principalmente de episódios maníacos, é bem estabelecida.<sup>3</sup>

A risperidona, na sua forma injetável de longa ação, é considerada fármaco de primeira linha no tratamento de manutenção e parece ser mais eficaz na prevenção de episódios maníacos ou com características mistas que nos depressivos, sendo indicada para pacientes que têm baixa adesão.<sup>3</sup> Entretanto, existe um ensaio clínico randomizado que não demonstrou sua superioridade em relação ao placebo.<sup>22</sup>

### ***Ziprasidona – Primeira linha***

A ziprasidona é eficaz no tratamento da mania aguda. Existe evidência do uso do medicamento para a terapia de manutenção do TB somente em combinação com lítio ou valproato na prevenção de recaídas maníacas, mas não de episódios depressivos.<sup>3</sup>

### ***Paliperidona – Segunda linha***

Em um estudo clínico, 290 pacientes bipolares que obtiveram remissão de episódio maníaco com uso de paliperidona de liberação controlada foram randomizados para receber, na fase de manutenção, paliperidona ou placebo. O tempo médio livre de recorrência foi maior nos pacientes recebendo o medicamento (558 vs. 283 dias). Entretanto, esse mesmo estudo avaliou um

terceiro grupo (n = 82), tratado tanto na fase aguda como na de manutenção com olanzapina, que mostrou tempo médio livre de recorrência significativamente maior em comparação a paliperidona ou placebo.<sup>23</sup>

### ***Clozapina – Terceira linha***

Os pacientes em fase maníaca ou psicótica dos transtornos bipolar ou esquizoafetivo responderam à clozapina significativamente melhor que aqueles com síndromes depressivas graves (unipolar, bipolar ou esquizoafetiva). O problema de agranulocitose, entre outros efeitos colaterais, impede o uso mais generalizado desse fármaco. A clozapina tem sido usada com sucesso no tratamento de TB refratário. Além disso, quando utilizada como terapia adjuntiva, tem demonstrado retardar ou prevenir recorrência de episódios de TB em estudos abertos e retrospectivos.<sup>24</sup>

### ***Asenapina – Terceira linha***

Um estudo clínico randomizado de seguimento de 49 semanas, após estabilização por três semanas de pacientes com mania aguda ou em episódio com características mistas, comparou asenapina a olanzapina, mostrando eficácia equivalente entre os medicamentos).<sup>25</sup>

### ***Antipsicóticos de depósito***

Os antipsicóticos de depósito são úteis no tratamento de longo prazo de pacientes bipolares que têm sofrido recaídas pela não adesão ao tratamento medicamentoso oral e naqueles pacientes com início recente do TB. Os antipsicóticos típicos de depósito devem ser evitados em indivíduos que tenham propensão ao polo depressivo e, particularmente, naqueles com alto risco de suicídio. Os dados disponíveis em relação aos antipsicóticos atípicos de depósito relatam que eles podem ser eficazes no tratamento de manutenção do TB sem aumentar o risco do polo depressivo, mas estudos sistemáticos ainda precisam ser realizados para melhor avaliar o papel desses medicamentos. Seu uso em pacientes com maior propensão ao polo depressivo deve ser em combinação com pelo menos um outro estabilizador do humor.<sup>26</sup>

## Combinação de tratamentos

O racional do tratamento com várias medicações para manter os pacientes eutímicos é de que somente 50% dos indivíduos respondem a apenas um fármaco, e sujeitos bipolares com frequência apresentam comorbidades. Pacientes com curso mais grave da doença têm recaídas ou recorrências mais frequentes quando em monoterapia de manutenção.<sup>27</sup> Assim, a monoterapia no TB é a exceção, e não a regra.

As medicações combinadas podem permitir doses menores e, portanto, mais bem toleradas de ambos os medicamentos. Os perfis terapêuticos podem ser complementares (lítio ou valproato + lamotrigina), porém alguns fármacos podem ter efeitos colaterais aditivos, como, por exemplo, olanzapina e valproato (ganho de peso). A combinação entre clozapina e carbamazepina também deve ser evitada, pelo potencial de efeito adverso grave sobre a hematopoiese.<sup>5</sup>

Entretanto, a elevada eficácia das combinações de medicações em geral suplanta os maiores custos e riscos de efeitos colaterais.<sup>5</sup>

- Lítio ou valproato com antipsicóticos atípicos parece um tratamento mais eficaz que monoterapia com um estabilizador do humor na prevenção da mania. Em ordem de maior nível de evidência na combinação com lítio ou valproato, tem-se: quetiapina, risperidona injetável de longa ação, olanzapina, ziprasidona e aripiprazol.<sup>3</sup>
- Lítio + valproato – O estudo BALANCE (*Bipolar Affective disorder Lithium / Anticonvulsant Evaluation*) randomizou 330 pacientes bipolares no uso da combinação lítio + valproato e em cada uma das medicações em monoterapia. Tanto o regime de lítio sozinho como em combinação com o valproato mostrou superioridade em relação ao uso do valproato em monoterapia durante o seguimento de dois anos.<sup>28</sup>
- Lítio + lamotrigina – Relatos de caso indicam que essa pode ser uma combinação útil.<sup>8</sup>
- Olanzapina + fluoxetina – A combinação tem eficácia comprovada no tratamento de depressão bipolar, sendo mais efetiva do que a olanzapina em monoterapia.<sup>3</sup>

A polifarmácia está presente na grande maioria dos esquemas terapêuticos usados. A terapia de combinação tem sido o padrão no tratamento de



manutenção e, particularmente, em pacientes com tratamento refratário, bem como naqueles com ciclagem rápida. O consenso é de que, se os indivíduos em monoterapia forem acompanhados por um longo período, irão requerer terapia de combinação para manter uma remissão completa.<sup>5</sup>

## **TRATAMENTO PSICOSSOCIAL**

Está bastante fundamentado e difundido na literatura que somente a farmacoterapia não é suficiente para mitigar as repercussões negativas do TB.<sup>8</sup>

A combinação de farmacoterapia e intervenções psicossociais traz melhoras mais efetivas e duradouras em comparação à monoterapia com fármacos, especialmente no tratamento de manutenção de longo prazo, diminuindo as taxas e fatores de risco de recorrência, as flutuações de humor e a necessidade de hospitalizações, bem como permitindo a melhora da qualidade de vida, a detecção precoce de sintomas prodrômicos, o melhor gerenciamento de dificuldades interpessoais e o aumento da funcionalidade e da adesão à medicação.<sup>3</sup>

Todas as modalidades de psicoterapia que apresentam evidências de benefício para pacientes com TB têm como característica comum o fornecimento de informações para os pacientes – a psicoeducação.

A psicoeducação é uma intervenção baseada na conscientização a respeito do transtorno. Essa prática foi capaz de reduzir o risco de recaída/reincidência em relação à mania, e também foram encontradas evidências de prevenção em relação à depressão, resultados que se mantiveram durante os cinco anos de *follow-up* dos pacientes que participaram da intervenção.<sup>29</sup>

A psicoeducação tem por objetivos:<sup>29</sup>

1. Promover a adesão. A não adesão do paciente aos regimes de tratamento prescritos e a interrupção precoce da terapia continuam entre os principais obstáculos ao tratamento eficaz.
2. Educar o paciente acerca de seu transtorno, de suas medicações e de como lidar com os possíveis efeitos colaterais (explicar os vários sintomas, envolver os familiares, esclarecer sobre prognóstico e comorbidades, pensar nas possibilidades positivas de futuro e em como o tratamento pode ajudar).

- Melhorar a detecção de sinais precoces de recorrências (p. ex., mudanças de humor, sintomas psicomotores, aumento de ansiedade, alterações no sono e sintomas psicóticos).
3. de humor, sintomas psicomotores, aumento de ansiedade, alterações no sono e sintomas psicóticos).
  4. Negociar com o indivíduo e seus familiares a melhor relação custo-benefício do tratamento, norteadando-se pela ideia de que este é realizado com o paciente, e não para ele, sendo sempre uma negociação, e de que sua participação aumenta as chances de não haver resistência ao tratamento.
  5. Prevenir o uso e abuso de substâncias, bem como incentivar práticas sexuais seguras.
  6. Fomentar no paciente a adoção de uma rotina regrada e de gerenciamento de situações de estresse.

## **Terapia cognitivo-comportamental**

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) usa a reestruturação cognitiva para ajudar os pacientes a avaliar e reestruturar seus pressupostos fundamentais sobre relacionamentos.

Existem diversos estudos apontando que a TCC, como tratamento adjunto a psicotrópicos, é efetiva para redução do número de hospitalizações, adesão à medicação, redução do número e frequência de episódios maníacos e melhora no funcionamento social.<sup>30</sup>

As características da amostra devem ser cuidadosamente consideradas, uma vez que pacientes muito graves (cronicidade e sintomas agudos, comorbidade, elevado número de episódios prévios) podem ter pior resposta ao tratamento.<sup>30</sup>

## **Terapia focada na família**

A terapia focada na família envolve os pacientes e os cuidadores (pais ou cônjuge) em sessões de psicoeducação, treinamento de habilidades de comunicação e treinamento de habilidades para resolução de problemas.<sup>31</sup>

Dois ensaios clínicos randomizados, incluindo pacientes sintomáticos com transtorno tipo I e tipo II, apontaram que, nos dois primeiros anos após um episódio maníaco, misto ou depressivo, aqueles indivíduos que participaram da terapia focada na família + farmacoterapia tiveram taxas de 30 a 35%

menores de recaída e novas hospitalizações, bem como sintomas menos graves, quando comparados àqueles em tratamento apenas farmacológico de mesma intensidade.<sup>31</sup>

## **Terapia interpessoal e de ritmo social**

Um estudo em grande escala que analisou a terapia interpessoal e de ritmo social (TIRS) *versus* uma intervenção de apoio (manejo clínico) como tratamento conjunto à farmacoterapia revelou efeitos preventivos sobre a recorrência durante a terapia de manutenção que poderia ser atribuída a melhorias na regularidade dos ritmos de sono/vigília e da rotina dos pacientes. É possível que a TIRS ajude os pacientes que estão se recuperando de um episódio a gerenciar seus humores ao lidar com provocações em ambientes de trabalho.<sup>32</sup>

## **Reabilitação funcional**

A reabilitação funcional procura, ao longo de 21 sessões, treinar os pacientes eutímicos no uso de habilidades cognitivas a serem aplicadas durante suas rotinas diárias. Um estudo multicêntrico, com 239 pacientes bipolares eutímicos com um grau moderado-grave de comprometimento funcional, apontou efetividade nesse treinamento. A amostra foi dividida de modo aleatório em três grupos: o primeiro recebeu 21 sessões grupais de reabilitação funcional; o segundo recebeu 21 sessões de psicoeducação grupal; e o terceiro recebeu o tratamento típico. Comparado ao tratamento comum, o programa de reabilitação funcional mostrou eficácia na melhora do funcionamento dos pacientes (resultado primário). Os tamanhos de efeito dentro dos grupos indicaram um grande efeito para correção funcional (Cohen  $d = 0,93$ ), seguido de um pequeno efeito de psicoeducação (Cohen  $d = 0,41$ ) e nenhum efeito para tratamento típico (Cohen  $d = 0,22$ ).<sup>33</sup>

## **OUTROS TRATAMENTOS**

### **Eletroconvulsoterapia**

O uso da eletroconvulsoterapia (ECT) deve ser reservado para os pacientes que apresentam risco de suicídio e depressão refratária. É um tratamento

muito eficaz na fase aguda, mas, devido à necessidade de administração em hospitais e a problemas de memória, é contraindicado como primeira opção em tratamento de manutenção.<sup>34</sup>

A ECT é apresentada como ferramenta adjunta na terceira linha de tratamento da terapia de manutenção. Dados acerca de seu uso no TB ainda são escassos. Uma série de casos com 14 pacientes cicladores rápidos (nove deles com o tipo II) que receberam ECT em manutenção por um período médio de 21 meses apontou melhoras significativas na ciclagem rápida.<sup>34</sup>

## **Estimulação magnética transcraniana**

Um estudo com 24 pacientes resistentes a múltiplas medicações apresentou efeito terapêutico positivo da estimulação magnética transcraniana para prevenir efeitos depressivos e sugere a continuidade das sessões em eutimia durante *follow-up* de 12 meses.<sup>35</sup>

## **Estimulação transcraniana de corrente contínua**

Após a quinta sessão de estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC), os sintomas depressivos diminuíram no subgrupo de pacientes bipolares, e o efeito benéfico persistiu após uma semana e após um mês. Em conclusão, o estudo preliminar sugere que ETCC é um tratamento promissor para o transtorno.<sup>36</sup>

Outro estudo reportou um efeito positivo de ETCC sobre a qualidade do sono em pacientes eutímicos. Como os córtices pré-frontal e cerebelar podem desempenhar um papel na regulação do sono, estimulação concomitante catódica (inibitória) do cerebelo e anódica (excitatória) do córtex pré-frontal dorsolateral pode ter o potencial para modular os circuitos pré-frontal-tálamo-cerebelar, levando a melhora da qualidade do sono.<sup>37</sup>

## **Estimulação do nervo vago**

Um estudo com 25 pacientes bipolares (e outros 210 em depressão unipolar) em tratamento resistente a múltiplas medicações que foram submetidos a estimulação do nervo vago por 12 semanas mostrou menor incidência de depressão bipolar crônica, a qual, quando ocorria, tinha menor duração.<sup>38</sup>

## Ômega 3

Os ácidos ômega 3 produziram uma remissão significativamente mais longa do que o placebo em alguns pacientes bipolares. Dados atuais sobre a eficácia dos ácidos docosaexaenoico (DHA) e eicosapentaenoico (EPA) no tratamento do TB são insuficientes para sugerir que eles tenham um papel relevante na prática clínica.<sup>39</sup>

## SURGIMENTO DE UM EPISÓDIO DEPRESSIVO

O manejo de um episódio depressivo que surge durante o curso do tratamento profilático do TB ainda é um assunto controverso, e sua evidência científica é muito frágil.<sup>40</sup> A gravidade da depressão deve ser um indicador importante para justificar o uso de antidepressivos associados ou não aos estabilizadores do humor ou antipsicóticos atípicos.

Poucos estudos têm examinado o uso de antidepressivo em terapia de combinação (vs. monoterapia) em tratamento profilático de pacientes bipolares que apresentam um episódio depressivo. A monoterapia com lítio ou lamotrigina pode ser indicada em depressão leve a moderada.<sup>1</sup>

Grande parte dos estudos envolvendo o uso de antidepressivos no tratamento do TB foca os antidepressivos tricíclicos, que têm demonstrado poder para induzir mania ou hipomania. O uso de antidepressivos parece desestabilizar alguns pacientes, particularmente aqueles com características mistas.<sup>40</sup>

Os antidepressivos de primeira escolha para tratar depressão bipolar são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e a bupropiona, visto que as evidências apontam que teriam menores taxas de virada maníaca do que os tricíclicos, tetracíclicos e os inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (IRSNs).<sup>41</sup>

Caso seja necessário o uso de antidepressivos em pacientes com transtorno tipo I, deve-se prescrevê-los em conjunto com um estabilizador do humor. Aqueles que sofrem do tipo II parecem ter boa resposta e tolerância no uso de antidepressivos no tratamento da fase aguda de episódios depressivos. Entretanto, os dados atualmente disponíveis não são suficientes para apoiar o uso de antidepressivos no tratamento de manutenção para depressão bipolar com ou sem coterapia com estabilizador do humor.<sup>41</sup>

## TOLERABILIDADE E SEGURANÇA

Aquelas questões de tolerabilidade geralmente indicadas por náusea e sedação parecem ser problemas de curto prazo e controláveis. Entretanto, alguns pacientes apresentam efeitos colaterais que envolvem tolerabilidade e segurança, que são problemas importantes quando se pensa em tratamento de longo prazo, e incluem ganho de peso, síndrome metabólica, diabetes, hipertensão e dislipidemia.

Os pacientes bipolares que são obesos apresentam uma taxa maior de óbito por vários motivos, como excesso de fumo, diabetes, hipertensão e dislipidemia. Deve-se estar atento aos efeitos colaterais dos medicamentos que podem ser aditivos. As reações adversas mais frequentes dos medicamentos usados no tratamento de manutenção estão descritas na Tabela 12.1.<sup>9</sup>

**TABELA 12.1**

Resumo dos efeitos colaterais de medicamentos usados no tratamento de manutenção do transtorno bipolar

Medicamentos	Ganho de peso	Síndrome metabólica	Dislipidemia	Efeitos neurológicos	Reações dermatológicas
Lítio	++	+	+	–	–
Valproato	+++	+	+	em gestantes	–
Lamotrigina	–	–	–	–	rash , SSJ, risco 14x maior
Carbamazepina	–	–	–	–	rash , SSJ, risco 14x maior
Olanzapina	+++	++	OR 1,5	–	–
Quetiapina	++	++	OR 1,4	–	–
Risperidona	++	++	OR 1,5	SEP	–
Ziprasidona	–	–	–	SEP	–
Aripiprazol	–	–	–	–	–
Clozapina	+++	++	OR 1,8	–	–
Antipsicóticos típicos	+	+	OR 1,2	SEP	–

+++ = grande probabilidade; – = probabilidade pequena; SSJ = síndrome de Stevens Jonhson;

SEP = síndrome extrapiramidal; OR = *odds ratio* (probabilidade de que o evento aconteça, se for maior que 1).

Fonte: Souza e colaboradores.<sup>9</sup>

O ganho de peso é um problema sempre presente no tratamento de manutenção, e os pacientes bipolares podem ter gasto energético reduzido, uma potencial causa de ganho de peso. A síndrome metabólica é muito frequente em indivíduos bipolares, e sua ocorrência varia entre 15 e 50%. A taxa foi maior em pacientes recebendo antipsicóticos em comparação àqueles que não estavam usando tais medicamentos (27 vs. 14%).<sup>5</sup>

## TRANSTORNO BIPOLAR TIPO II

A distinção entre os tipos I e II pode ser complexa. O TB tipo II é subdiagnosticado, e seu tratamento farmacológico é, também, pouco estudado. Um em cada dois pacientes deprimidos pode ser bipolar tipo II. A Tabela 12.2 lista as diretrizes específicas para o tratamento de manutenção do TB tipo II apresentadas pela CANMAT.<sup>3</sup>

**TABELA 12.2**

**Diretrizes para o tratamento de manutenção do transtorno bipolar tipo II**

<b>Evidência de recomendação</b>	<b>Opções</b>
Primeira linha	Lítio, lamotrigina e quetiapina
Segunda linha	Valproato; lítio ou divalproato ou antipsicótico atípico + antidepressivo; quetiapina adjunta; lamotrigina adjunta; combinação de duas das opções a seguir: lítio, valproato, antipsicótico atípico
Terceira linha	Carbamazepina, oxcarbamazepina, antipsicóticos atípicos, ECT e fluoxetina
Não recomendado	Gabapentina

ECT = eletroconvulsoterapia.

Fonte: Yatham e colaboradores.<sup>3</sup>

## POPULAÇÕES ESPECIAIS

### Gravidez

O manejo da mulher grávida com TB exige acompanhamento cuidadoso. O risco de teratogenicidade associado a psicotrópicos durante o primeiro trimestre da gestação (especialmente importante por ser o período em que ocorre a organogênese) exige ponderação entre os potenciais riscos à mãe e ao feto em caso de episódio de humor sem tratamento. Se necessário, após cuidadosa avaliação médica, alguns psicotrópicos podem vir a ser utilizados nos segundo e terceiro trimestres da gestação.

Estudos de coorte em várias populações confirmam o risco teratogênico associado ao valproato, especialmente quando em doses diárias maiores que 1.000 mg, e à carbamazepina (dose diária média de 800 mg). Em estudos de caso-controle, o topiramato foi associado a menor peso ao nascer, mas não a parto precoce nem a anormalidades anatômicas do feto.<sup>16</sup>

O uso de lítio durante a gravidez está associado com maior risco de anormalidades cardiovasculares no feto. Em estudo prospectivo observacional comparativo com 183 mulheres grávidas, a porcentagem de ocorrência desse tipo de alteração foi de 4,1% entre as participantes que faziam uso do fármaco no primeiro trimestre da gestação, contra 0,6% entre aquelas que não faziam.<sup>42</sup>



## Crianças e adolescentes

A maior parte dos estudos com crianças e adolescentes avalia o tratamento agudo para sintomas maníacos ou mistos, com poucos trabalhos focando na terapia de manutenção. A aplicação em crianças e adolescentes das diretrizes desenvolvidas para adultos com TB pode ocorrer após criteriosa avaliação médica.<sup>3</sup> *Guidelines* brasileiras para o tratamento do transtorno em crianças poderiam incluir alguns antipsicóticos atípicos (especialmente risperidona e aripiprazol) como tratamento de primeira linha.<sup>43</sup>

A FDA aprovou a quetiapina como tratamento de primeira linha nos sintomas agudos maníacos ou mistos em pacientes pediátricos. Considerando tolerabilidade e segurança, olanzapina e ziprasidona foram aprovadas como tratamento de segunda linha.<sup>3</sup>

Uma metanálise com 1.609 pacientes pediátricos em mania aguda encontrou com antipsicóticos atípicos resultados mais satisfatórios do que com alguns estabilizadores do humor de segunda linha (topiramato e oxcarbamazepina) e placebo.<sup>44</sup>

Estudos não controlados têm mostrado como boas opções:

- a) quetiapina + lítio
- b) lítio + quetiapina + ziprasidona
- c) risperidona + divalproato
- d) lítio em monoterapia

Em estudos controlados, o aripiprazol tem mostrado eficácia na prevenção de recorrência de episódios agudos em crianças de 4 a 9 anos.<sup>44</sup>

## Idosos

A evidência de eficácia de lítio em pacientes idosos bipolares é quase totalmente extrapolada de pacientes adultos mais jovens. Uma revisão da literatura mostrou evidências indiretas de que o lítio é benéfico e vantajoso em relação a outros estabilizadores do humor no tratamento agudo e de manutenção na população idosa.<sup>45</sup> Além disso, esse fármaco pode ter propriedades únicas como uma terapêutica regenerativa, com benefícios específicos para reduzir os prejuízos por tentativas de suicídio e cognitivos associados com TB ao longo da vida adulta. Mudanças farmacocinéticas e



farmacodinâmicas associadas ao envelhecimento, bem como o aumento das taxas de comorbidades médicas e polifarmácia, predisõem os doentes mais velhos a um maior risco de toxicidade do lítio.<sup>45</sup>

Em dois trabalhos com monoterapia de lamotrigina para pacientes em mania aguda, o subgrupo com mais de 55 anos demonstrou melhoras significativas em 12 semanas de acompanhamento. Em um trabalho com 57 pacientes com TB tipos I e II, maiores de 60 anos, o tratamento adjunto com lamotrigina apresentou redução nos sintomas depressivos e baixa taxa de efeitos adversos.<sup>46</sup>

## **SUSPENSÃO DO TRATAMENTO PROFILÁTICO**

A literatura sobre a efetividade do lítio após a interrupção e reintrodução do tratamento de manutenção apresenta achados divergentes. Um estudo apresentou dados consistentes relacionados a significativo risco aumentado de recidiva após a interrupção do tratamento com o fármaco, o qual seria novamente reduzido após a reintrodução do tratamento de manutenção.<sup>47</sup>

## **RELAÇÃO CUSTO-BENEFÍCIO**

O custo anual do TB está entre 10 e 16 mil euros (80% são custos indiretos, 15% são ligados à internação, e 5%, referentes a medicação). O uso de estabilizadores do humor tem um impacto substancial nos custos diretos e cortou pela metade os custos indiretos. Entretanto, diferentes trabalhos mostram que esses medicamentos só são adequadamente prescritos a 25% dos pacientes.<sup>5</sup>

Um estudo de avaliação do impacto econômico das tentativas de suicídio mostrou que os custos para o sistema de saúde no ano anterior à tentativa são inferiores à metade do valor gasto com o paciente no ano posterior.<sup>48</sup>

Para indivíduos com história recente de mania, a terapia com lítio parece ter a melhor relação custo-eficiência. Existem evidências de que a TCC, a psicoeducação e a terapia familiar possam ser benéficas como adjuntos ao tratamento farmacológico de manutenção. Os dados são insuficientes a respeito da tolerabilidade relativa dos tratamentos e dos efeitos sobre o suicídio e a mortalidade (com exceção do lítio). Para pacientes com um episódio depressivo recente, a monoterapia com lítio, valproato ou quetiapina

e a combinação do lítio com antidepressivo são potencialmente custo-eficazes. Para aqueles com um episódio recente de mania, lítio ou antipsicóticos atípicos podem ter uma boa relação custo-benefício.<sup>5</sup>

O estudo prospectivo observacional EMBLEM (*European Mania in Bipolar disorder Longitudinal Evaluation of Medication*), com 2.289 pacientes com TB, indicou que até 69% dos indivíduos apresentavam prejuízo no trabalho devido ao transtorno. Os principais fatores relacionados foram ciclagem rápida, baixa escolaridade, hospitalizações recentes e maior gravidade dos sintomas maníacos.<sup>49</sup>

De forma semelhante, o estudo de base global UNITE (*Understanding Patients Needs, Interactions, Treatment, and Expectations*), envolvendo 1.300 pacientes bipolares, revelou que somente um terço deles mantinha emprego fixo em tempo integral.<sup>50</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Qualquer conclusão deve ser feita com cuidado, em virtude da limitada evidência disponível, com poucos estudos controlados disponíveis, número reduzido de pacientes em cada estudo, desfecho medido por resposta em vez de remissão, não distinção entre recaída e recorrência e, frequentemente, uso de hospitalização como único critério de desfecho clínico.

Em resumo, as medicações que têm demonstrado evidência sólida no tratamento de manutenção do TB em ordem decrescente de evidência são: lítio, valproato, quetiapina, olanzapina, carbamazepina e lamotrigina (esta última para depressão bipolar).

Na prática clínica, frequentemente são necessárias mudanças na medicação para que o paciente continue eutímico. O ideal é que se faça uma mudança de cada vez, realizando avaliações sistemáticas e suposições razoáveis a respeito da associação de dois fármacos de classes diferentes, em vez de dois de uma mesma classe.

Ainda que a eficácia deva guiar a escolha do tratamento, é importante enfatizar que deve ser dada atenção, em qualquer tratamento de manutenção, aos fatores do paciente, como minimizar efeitos colaterais e maximizar adesão.

O tratamento farmacológico foi inaugurado com o lítio. Até o momento, este permanece como o tratamento com mais evidências favoráveis na fase de

manutenção. Outros tratamentos demonstraram eficácia nessa fase, como o valproato, a carbamazepina e os antipsicóticos atípicos, porém mais estudos prospectivos são necessários para confirmar a ação profilática de novos agentes.

## REFERÊNCIAS

1. Gitlin M, Frye MA. Maintenance therapies in bipolar disorders. *Bipolar Disord.* 2012;14 (Suppl 2):51-65.
2. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel J, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry.* 2006;163(2):217-24.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013;15(1):1-44.
4. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(5): 543-52.
5. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14(3):154-219.
6. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and metaanalysis of the evidence. *Bipolar Disord.* 2010;12(1):1-9.
7. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:1058-64.
8. Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition --recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2009;23(4):346-88.
9. Souza FGM, Rebouças DB, Luna JRG, Matos KJN, Gurgel WS, Souza VBN, et al. Tratamento de manutenção no transtorno bipolar. *Rev Debates Psiquiatr.* 2011;5:24-33.
10. Cheniaux E. O tratamento farmacológico do transtorno bipolar: uma revisão sistemática e crítica dos aspectos metodológicos dos estudos clínicos modernos. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011;33(1) :72-80.
11. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry.* 2011;72(11):1452-64.
12. Goodwin GM, Souza FG, Austin MP. Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. *Br J Psychiatry.* 1992;161:128-9.
13. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord.* 2007;9(4):394-412.
14. Biel MG, Peselow E, Mulcare L, Case BG, Fieve R. Continuation versus discontinuation of lithium in recurrent bipolar illness: a naturalistic study. *Bipolar Disord.* 2007;9(5):435-42.
15. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2006;8(5

Pt 2):625-39.

16. Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD003196.
17. Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J, de Lima MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24(1):19-28.
18. Vieta E, Günther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(8):1029-49.
19. Young AH, McElroy SL, Olausson B, Paulsson B. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2014;15(2):96-112.
20. Cipriani A, Rendell J, Geddes JR. Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2010;24(12):1729-38.
21. Raedler TJ. Cardiovascular aspects of antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry.* 2010;23(6):574-81.
22. Vieta E, Montgomery S, Sulaiman AH, Cordoba R, Huberlant B, Martinez L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(11):825-35.
23. Berwaerts J, Melkote R, Nuamah I, Lim P. A randomized, placebo-and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. *J Affect Disord.* 2012;138(3):247-58.
24. Chang JS, Ha KS, Young Lee K, Sik Kim Y, Min Ahn Y. The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(3):461-7.
25. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord.* 2010;126(3):358-65.
26. Samalin L, Nourry A, Charpeaud T, Llorca PM. What is the evidence for the use of second-generation antipsychotic long-acting injectables as maintenance treatment in bipolar disorder? *Nord J Psychiatry.* 2014;68(4):227-35.
27. Buoli M, Serati M, Altamura AC. Is the combination of a mood stabilizer plus an antipsychotic more effective than mono-therapies in long-term treatment of bipolar disorder? A systematic review. *J Affect Disord.* 2014;152-154:12-8.
28. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;375(9712):385-95.
29. Colom F, Vieta E. Psychoeducation for bipolar disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
30. Reinares M, Sanchez-Moreno J, Fountoulakis KN. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. *J Affect Disord.* 2014;156:46-55.
31. Miklowitz DJ. *Bipolar disorder: a family-focused treatment approach.* 2nd ed. New York: Guilford Press; 2008.
32. Miklowitz DJ. Functional impairment, stress, and psychosocial intervention in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2011;13(6):504-12.
33. Sanches M, Bauer IE, Galvez JF, Zunta-Soares GB, Soares JC. The management of cognitive impairment in bipolar disorder: current status and perspectives. *Am J Ther.* Epub 2014 Nov 7.

34. Medda P, Perugi G, Zanello S, Ciuffa M, Cassano GB. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2009;118(1-3):55-9.
35. Rapinesi C, Bersani FS, Kotzalidis GD, Imperatori C, Del Casale A, Di Pietro S, et al. Maintenance deep transcranial magnetic stimulation sessions are associated with reduced depressive relapses in patients with unipolar or bipolar depression. *Front Neurol.* 2015;6:16.
36. Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Boggio PS, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(1):96-101.
37. Minichino A, Bersani FS, Spagnoli F, Corrado A, De Michele F, Calò WK, et al. Prefronto-cerebellar transcranial direct current stimulation improves sleep quality in euthymic bipolar patients: a brief report. *Behav Neurol.* 2014;2014:876521.
38. Nierenberg AA, Alpert JE, Gardner-Schuster EE, Seay S, Mischoulon D. Vagus nerve stimulation: 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2008;64(6):455-60.
39. Murphy BL, Stoll AL, Harris PQ, Ravichandran C, Babb SM, Carlezon WA Jr, et al. Omega-3 fatty acid treatment, with or without cytidine, fails to show therapeutic properties in bipolar disorder: a double-blind, randomized add-on clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(5):699-703.
40. Bauer M, Ritter P, Grunze H, Pfennig A: Treatment options for acute depression in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2012;14 (Suppl 2):37-50.
41. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task-force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2013;170(11):1249-62.
42. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, Finkel-Pekarsky V, Arnon J, Kennedy D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry.* 2014;171(7):785-94.
43. Peruzzolo TL, Tramontina S, Rohde LA, Zeni CP. Pharmacotherapy of bipolar disorder in children and adolescents: an update. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35(4):393-405.
44. Díaz-Caneja C, Moreno C, Llorente C, Espliego A, Arango C, Moreno D. Practitioner review: long-term pharmacological treatment of pediatric bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014;55(9):959-80.
45. D'Souza R, Rajji TK, Mulsant BH, Pollock BG. Use of lithium in the treatment of bipolar disorder in late-life. *Curr Psychiatry Rep.* 2011;13(6):488-92.
46. Sajatovic M, Gildengers A, Al Jurdi RK, Gyulai L, Cassidy KA, Greenberg RL, et al. Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression: a preliminary report. *Bipolar Disord* 2011;13(3):294-302.
47. de Vries C, van Bergen A, Regeer EJ, Benthem E, Kupka RW, Boks MP. The effectiveness of restarted lithium treatment after discontinuation: reviewing the evidence for discontinuation-induced refractoriness. *Bipolar Disord.* 2013;15(6):645-9.
48. Stensland MD, Zhu B, Ascher-Svanum H, Ball DE. Costs associated with attempted suicide among individuals with bipolar disorder. *J Ment Health Policy Econ.* 2010;13(2):87-92.
49. Reed C, Goetz I, Vieta E, Bassi M, Haro JM. Work impairment in bipolar disorder patients—results from a two-year observational study (EMBLEM). *Eur Psychiatry.* 2010;25(6):338-44.
50. McIntyre RS. Understanding needs, interactions, treatment, and expectations among individuals affected by bipolar disorder or schizophrenia: the UNITE global survey. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 (Suppl 3):5-11.

13



# Transtorno bipolar e comorbidades clínicas

**Fabiano Alves Gomes**

## **INTRODUÇÃO**

Os transtornos do humor são doenças psiquiátricas prevalentes que constituem um grande problema de saúde pública, não somente pelas significativas perda de funcionalidade e piora da qualidade de vida associadas a eles, mas também pela estreita relação com outras patologias clínicas. <sup>1</sup> O transtorno bipolar (TB) não foge a essa regra, apresentando um alto índice de comorbidades, tanto com outros transtornos psiquiátricos quanto com as mais variadas doenças físicas, o que resulta em aumento significativo da morbimortalidade. <sup>2,3</sup>

Este capítulo tem por objetivo apresentar uma visão geral das comorbidades clínicas mais associadas ao TB, bem como as implicações para o tratamento desses pacientes.

## **IMPACTO DAS COMORBIDADES CLÍNICAS NO TRANSTORNO BIPOLAR**

A presença de doenças clínicas em indivíduos bipolares tem sido amplamente documentada na literatura. <sup>4</sup> A maior parte dos estudos tem demonstrado um aumento significativo da prevalência de fatores de risco para doenças



clínicas, tais como sedentarismo, tabagismo e dieta inadequada, além de diversas condições médicas (particularmente alterações metabólicas, doenças cardiovasculares e neurológicas), em pacientes bipolares, quando comparados a controles saudáveis. Em contrapartida, a maior parte dos pacientes com transtornos mentais tem como foco terapêutico o controle dos sintomas psiquiátricos, o que pode ser responsável pela alta taxa de não reconhecimento de doenças clínicas nessas populações.<sup>5</sup>

A associação de condições médicas gerais com transtornos mentais não é privativa da doença bipolar, sendo também identificada em outras categorias diagnósticas.<sup>6</sup> São reconhecidas comorbidades clínicas nos mais variados transtornos psiquiátricos, tais como aqueles por uso de substâncias, de ansiedade, alimentares, deficiência intelectual, entre outros. Porém, é relevante a íntima relação entre doença física e transtornos mentais graves – categoria que reúne a esquizofrenia, o TB e o transtorno depressivo maior recorrente, entidades nas quais parece haver um maior impacto dessas comorbidades nos índices de morbidade tanto clínica quanto psiquiátrica.<sup>7,8</sup>

Diversos estudos têm demonstrado que o uso de antipsicóticos de segunda geração e a polifarmacoterapia estão mais associados ao diagnóstico de comorbidades clínicas, principalmente de natureza metabólica. Outros fatores associados a maior prevalência de doenças físicas são idade avançada, menor escolaridade e maior tempo de duração da patologia.<sup>8,9</sup> Os estudos tiveram seu foco inicial na esquizofrenia; contudo, a expansão do uso de antipsicóticos atípicos no tratamento do TB trouxe consigo não só os benefícios, mas também os riscos associados a essas medicações.

Os indivíduos bipolares têm uma alta taxa de utilização de serviços de saúde, incluindo-se consultas ambulatoriais, internações, uso de psicofármacos e intervenções psicossociais.<sup>10,11</sup> Estudos têm demonstrado que boa parte dos custos de tratamento está relacionada às comorbidades, particularmente às doenças crônicas apresentadas pelos pacientes, como, por exemplo, diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares. É importante salientar, ainda, a relevância do esquema terapêutico utilizado – estabilizadores do humor e antipsicóticos atípicos, em monoterapia ou combinação – para o aumento da prevalência das comorbidades clínicas e dos custos de tratamento.<sup>12</sup>



## COMORBIDADES CLÍNICAS

O conceito de comorbidade refere-se, de forma ampla, à presença de duas ou mais síndromes em um mesmo paciente.<sup>13</sup> Assim, podem ser considerados comórbidos com o TB casos em que a doença clínica apresenta, como uma de suas manifestações, quadro clínico compatível com tal transtorno. Essas situações são conceituadas pelo DSM-IV-TR<sup>14</sup> como transtorno do humor secundário a condição médica geral, e não seriam, estritamente, comorbidades. Nesses casos, é essencial o diagnóstico da doença de base para o manejo correto dos episódios de humor. As principais doenças relacionadas secundariamente ao TB estão relacionadas no Quadro 13.1.<sup>15</sup>

QUADRO 13.1 Algumas condições médicas que podem causar síndromes maníacas

Tireotoxicose
Lúpus eritematoso sistêmico
Síndrome de Cushing
Doença de Addison
Esclerose múltipla
Doença de Huntington
Acidente vascular cerebral (principalmente hemisfério direito e tálamo)
Tumores cerebrais
Traumatismo craniano
Convulsões parciais complexas
Criptococose
Aids
Sífilis
Encefalite
Anemia
Hemodiálise
Encefalopatia hepática
Doença de Wilson

Fonte: Adaptada de Arora e Daughton.<sup>15</sup>

Em boa parte dos pacientes não é possível determinar se a presença da doença clínica é consequência direta do tratamento farmacológico do TB, se decorre de um mecanismo fisiopatológico comum, ou se ambos. As condições mais comumente encontradas em comorbidade com o transtorno são de natureza metabólica – obesidade, diabetes, síndrome metabólica –, além das doenças cardiovasculares.

### Doenças metabólicas

#### *Obesidade*

A obesidade pode ser conceituada como um excesso de tecido gorduroso em relação à massa magra corporal. Tanto obesidade quanto sobrepeso são definidos com base no índice de massa corporal (IMC), que é calculado dividindo-se o peso (em quilogramas) da pessoa por sua altura (em metros) elevada ao quadrado. A Tabela 13.1 apresenta os parâmetros de classificação da obesidade baseados no IMC. <sup>16</sup>

**TABELA 13.1**

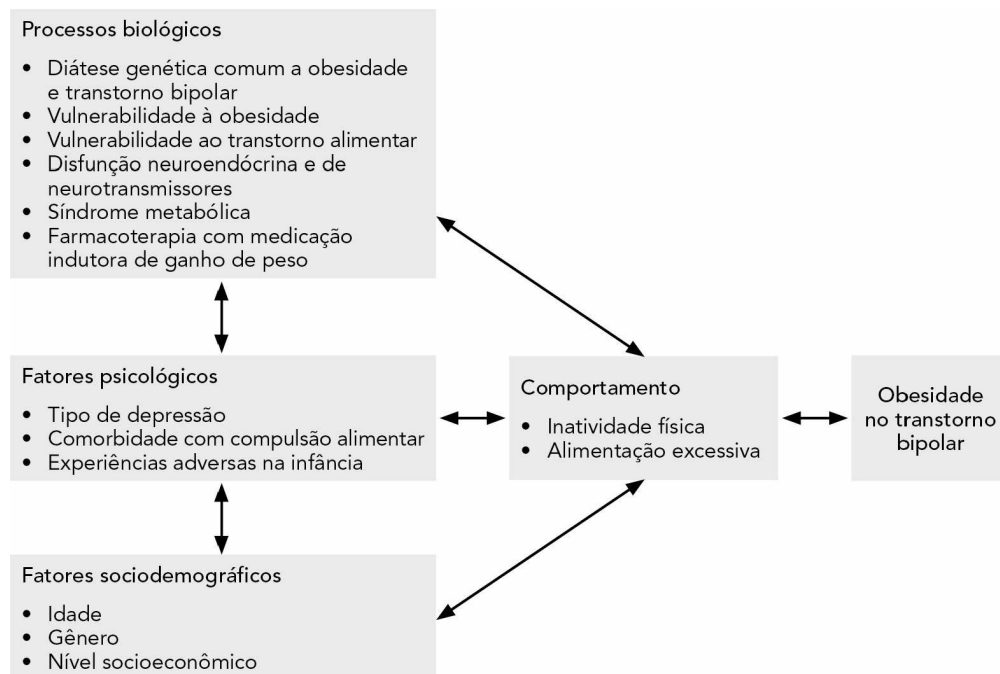
Classificação da obesidade baseada no IMC

Classe	Adulto (kg/m <sup>2</sup> )
Peso saudável	18,5-24,9
Sobrepeso	25,0-29,9
Obesidade	30,0-acima
Classe I	30,0-34,9
Classe II	35,0-39,9
Classe III	40,0-acima

Fonte: Adaptada de National Heart, Lung, and Blood Institute (US).<sup>16</sup>

Estudos epidemiológicos com amostras clínicas e comunitárias têm evidenciado uma epidemia de obesidade nas últimas décadas. Essa alta prevalência está documentada nos pacientes com TB e frequentemente é um complicador para o tratamento. O ganho de peso associado ao tratamento é um importante fator de não adesão, e a presença de obesidade está associada a maior morbidade clínica e piores desfechos psiquiátricos. <sup>17</sup>

Pacientes bipolares obesos têm maior risco de apresentar outros correlatos de obesidade, como hipertensão e diabetes; <sup>18</sup> além disso, apresentam maior número de episódios de humor, episódios mais difíceis de tratar e maior risco de recaída, <sup>19</sup> bem como maior número de tentativas de suicídio ao longo da vida e mais ideação suicida no momento da avaliação. <sup>20,21</sup> Em um estudo com pacientes brasileiros, <sup>22</sup> encontrou-se uma taxa de obesidade de 30%, e esses indivíduos apresentavam risco aproximadamente duas vezes maior de tentativa de suicídio quando comparados a pacientes sem obesidade. Na tentativa de integrar os diversos fatores contribuintes, Wildes e colaboradores <sup>23</sup> apresentaram um modelo biopsicossocial-comportamental para o complexo fenômeno da obesidade no TB (Fig. 13.1).



**Figura 13.1**

Modelo biopsicossocial-comportamental da obesidade no transtorno bipolar.

Fonte: Wildes e colaboradores.<sup>23</sup>

Apesar de as causas exatas da obesidade em pacientes bipolares ainda permanecerem obscuras, há evidência suficiente da relevância dos fatores biológicos, psicológicos e sociodemográficos no desencadeamento e na manutenção do quadro. Mesmo que, para um paciente em particular, haja maior relevância de um fator sobre outro, em última instância serão afetados o comportamento alimentar e a atividade física, principais determinantes da obesidade.

## ***Diabetes***

Assim como o TB, o diabetes é uma doença conhecida há séculos, com um impacto bastante significativo nos dias de hoje. De maneira geral, pode ser conceitualizado como um conjunto de alterações no metabolismo nutricional que resulta em anormalidades nos níveis circulantes de glicose e, com frequência, de lipídeos. A doença é causada por basicamente dois mecanismos: diminuição da secreção de insulina, acompanhada ou não de resistência à ação desta. O tipo mais comum de diabetes, chamado de diabetes tipo 2, está intimamente relacionado à obesidade e é visto como um

dos mais significativos problemas de saúde pública atual (Tab. 13.2 e Quadro 13.2).<sup>24,25</sup>

**TABELA 13.2**

**Definições importantes relacionadas ao diabetes**

Diabetes tipo 1	Resultante da destruição autoimune das células $\beta$ pancreáticas produtoras de insulina. Também conhecida como diabetes insulino-dependente ou de início precoce. Os pacientes com diabetes tipo 1 são, por definição, dependentes de insulina.
Diabetes tipo 2	Forma mais prevalente de diabetes, também conhecida como diabetes não insulino-dependente ou de início tardio. É causada por uma combinação de diminuição da secreção de insulina e de resistência a esta.
Resistência à insulina	Redução da sensibilidade das células musculares, adiposas e hepáticas à insulina.

Fonte: Adaptada de Bermudes e colaboradores.<sup>24</sup>

**QUADRO 13.2 Critérios diagnósticos para diabetes melito**

1. Sintomas de diabetes associados a concentração de glicose plasmática aleatória  $\geq 200$  mg/dL. “Aleatória” é definida como em qualquer hora do dia. Sintomas clássicos de diabetes incluem poliúria, polidipsia e perda de peso.  
*ou*
2. Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL.  
Jejum é definido como ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 horas.  
*ou*
3. Glicemia pós-prandial de 2 horas  $\geq 200$  mg/dL durante um teste de tolerância oral à glicose.  
O teste deve ser realizado com 75 g de glicose anidra dissolvida em água.

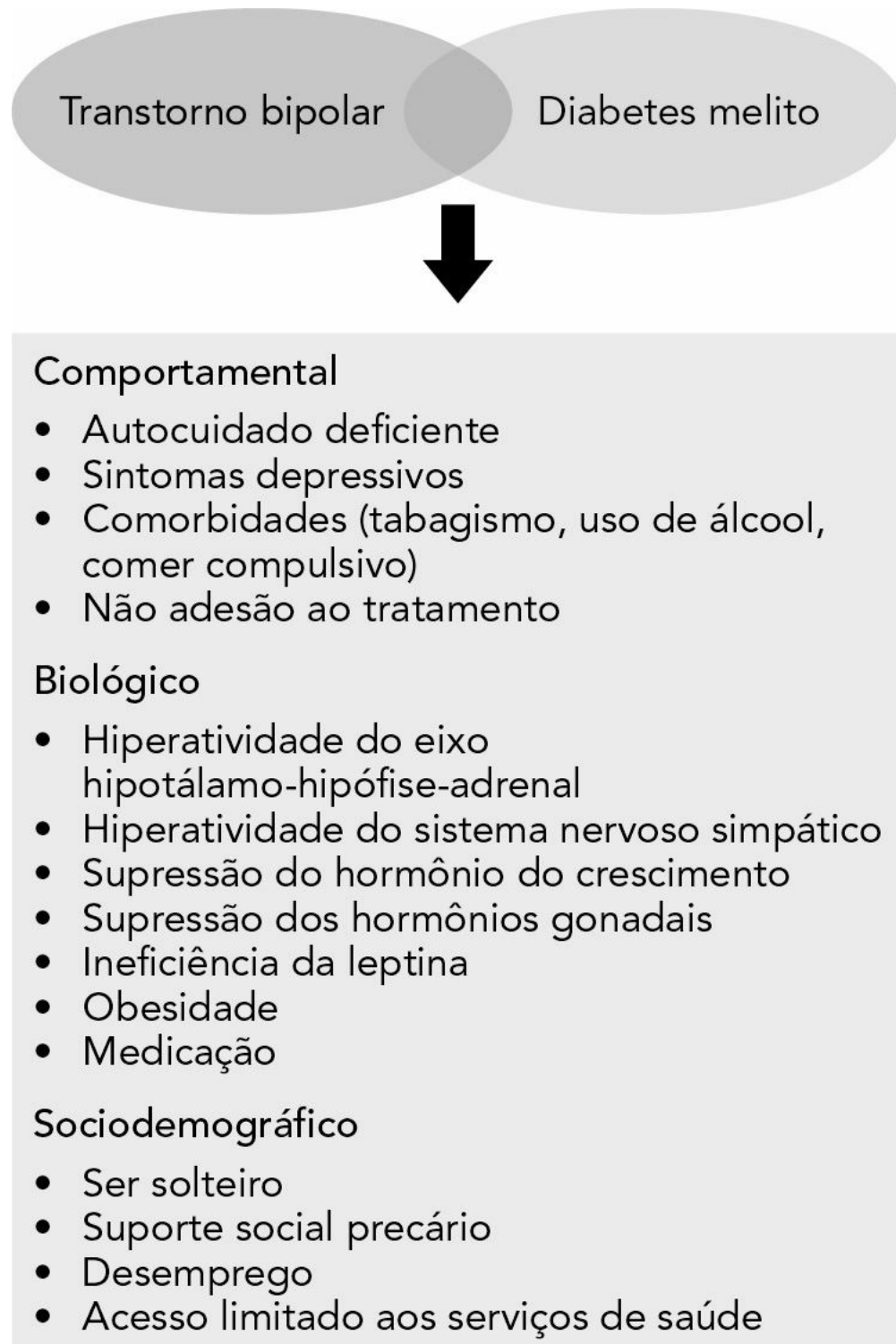
Fonte: Adaptado das recomendações da American Diabetes Association.<sup>25</sup>

Os dados disponíveis indicam uma prevalência aumentada de alterações no metabolismo da glicose em algumas populações psiquiátricas, particularmente os pacientes com transtornos do humor e psicose.<sup>4</sup> Tais observações são anteriores aos modernos estudos epidemiológicos e à ampla disponibilidade de tratamento psicofarmacológico, indicando um possível mecanismo fisiopatológico comum. Os relatos dessas alterações não se limitaram apenas aos pacientes, incluindo também a seus parentes de primeiro grau, que apresentavam maiores taxas de resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes melito quando comparados a controles.

Estudos com populações clínicas e comunitárias que utilizaram diversas técnicas de avaliação do metabolismo da glicose confirmaram os achados dos estudos iniciais.<sup>26</sup> Gomes e colaboradores<sup>27</sup> encontraram níveis elevados de alteração da glicemia de jejum (26,4%) e de diabetes (13,2%) em um estudo com 159 pacientes bipolares tratados em centros de referência em Porto Alegre e São Paulo.

Do ponto de vista fisiopatológico, o diabetes melito e o TB apresentam características comuns em nível genético, molecular, celular, fisiológico e

comportamental, as quais podem ajudar a explicar o alto grau de comorbidade entre as duas entidades clínicas (Fig. 13.2).<sup>28</sup>



**Figura 13.2**

Características comuns a transtorno bipolar e diabetes melito.

Fonte: McIntyre e colaboradores.<sup>28</sup>

## ***Síndrome metabólica***

O conceito de síndrome metabólica é relativamente antigo, mas tem despertado interesse crescente nos últimos anos. O conjunto de alterações metabólicas, todos fatores de risco para doença cardiovascular, tem aumentado sua prevalência de forma importante nas duas últimas décadas, em associação à epidemia global de obesidade e diabetes.<sup>29</sup>

Apesar das diversas definições correntes da síndrome, suas manifestações incluem intolerância à glicose (diabetes tipo 2, diminuição da tolerância à glicose e alteração na glicemia de jejum), resistência à insulina, obesidade central, dislipidemia e hipertensão. O Quadro 13.3 apresenta os três conjuntos de critérios mais utilizados atualmente para a definição da síndrome metabólica.

### **QUADRO 13.3 Definições atuais da síndrome metabólica**

#### **NCEP-ATP III (Painel Americano)<sup>30</sup>**

1. Três ou mais das seguintes condições:
  - a. obesidade central: circunferência abdominal > 102 cm (homens) e > 88 cm (mulheres)
  - b. trigliceridemia > 150 mg/dL
  - c. níveis de HDL < 40 mg/dL (homens) e < 50 mg/dL (mulheres)
  - d. pressão arterial > 130/> 85 mmHg
  - e. glicemia de jejum > 110 mg/dL (recentemente alterado para > 100 mg/dL)

#### **IDF (Federação Internacional de Diabetes)<sup>31</sup>**

1. Obesidade central (circunferência abdominal > 94 cm para homens europeus ou > 88 cm para mulheres europeias)
2. Duas ou mais das seguintes condições:
  - a. trigliceridemia > 150 mg/dL ou tratamento específico para essa anormalidade lipídica
  - b. níveis sanguíneos de HDL < 40 mg/dL para homens ou < 50 mg/dL para mulheres, ou tratamento específico para essa anormalidade lipídica
  - c. pressão sistólica > 130 mmHg ou pressão diastólica > 85 mmHg, ou tratamento específico para hipertensão previamente diagnosticada
  - d. glicemia de jejum > 100 mg/dL, ou diagnóstico prévio de DM tipo II

#### **OMS (Organização Mundial da Saúde)<sup>32</sup>**

1. Alteração da regulação da glicose (tolerância alterada à glicose ou à glicemia de jejum alterada) ou DM e/ou resistência à insulina
2. Duas ou mais das seguintes condições:
  - c. pressão arterial  $\geq$  160/90 mmHg
  - d. trigliceridemia  $\geq$  150 mg/dL e/ou nível de HDL < 35 mg/dL para homens e < 39 mg/dL para mulheres
  - e. obesidade central (índice cintura/quadril > 0,90 para homens e > 0,85 para mulheres) ou índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>
  - f. microalbuminúria (taxa de excreção urinária de albumina  $\geq$  20 mcg/min ou índice albumina/creatinina  $\geq$  20 mg/g)

DM = diabetes melito; HDL = lipoproteínas de alta densidade.

Têm sido publicados diversos estudos relatando uma alta prevalência da síndrome metabólica em pacientes bipolares em diversas populações clínicas. Uma metanálise recente,<sup>33</sup> que incluiu 37 estudos, abrangendo 6.983

pacientes bipolares, encontrou prevalência média de 37,3%. Utilizando a definição modificada do ATP-III, a prevalência foi de 29,9%, e, nos estudos que aplicaram os critérios da IDF, de 35,6%. Foram avaliados sujeitos de todos os continentes, incluindo três amostras de pacientes brasileiros, e houve uma prevalência maior em indivíduos da América do Norte e da Oceania. Na maioria dos estudos, o uso de antipsicóticos atípicos e de múltiplas medicações psiquiátricas esteve associado a maior prevalência de síndrome metabólica.

## **Doenças cardiovasculares**

A associação entre doenças cardiovasculares e transtornos do humor, particularmente a depressão, é bem estabelecida.<sup>34</sup> Existe um corpo de evidências crescente indicando que a população de pacientes bipolares também é afetada de forma diferenciada, tanto com relação à população em geral quanto no que se refere a sujeitos com outros transtornos psiquiátricos, por doenças cardiovasculares.<sup>35</sup> A combinação TB/doença cardiovascular está intimamente relacionada não apenas a pior prognóstico clínico de ambas as condições, mas também a maior mortalidade.<sup>3,36</sup>

Como já foi dito, os principais estudos relacionados a comorbidades clínicas têm priorizado os chamados transtornos mentais graves. Nessas populações, têm sido identificadas elevadas prevalências de fatores de risco para doenças cardiovasculares, bem como alta taxa de patologia já estabelecida, principalmente acidente vascular cerebral, doença coronariana, dislipidemia e hipertensão arterial.<sup>35</sup> Apesar da importante influência do uso de antipsicóticos – sobretudo de segunda geração – na associação transtornos mentais graves/doença cardiovascular,<sup>37,38</sup> cabe ressaltar que estudos comparativos têm demonstrado que pacientes bipolares têm risco tão grande, se não maior, de apresentar eventos cardiovasculares adversos quanto indivíduos esquizofrênicos.<sup>39,40</sup>

## **Outras doenças clínicas**

Apesar de as pesquisas atuais terem seu foco nas condições metabólicas e cardiovasculares, os pacientes com TB estão, como quaisquer indivíduos, propensos a desenvolver os mais diversos tipos de doenças clínicas. Existem,

porém, estudos que demonstram uma alta prevalência de algumas patologias na população bipolar. Algumas dessas doenças estão listadas no Quadro 13.4.<sup>41</sup>

QUADRO 13.4 Doenças clínicas comumente comórbidas com o transtorno bipolar

Artrite
Asma
Doenças cardiovasculares
Neoplasias
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Demência
Doenças dermatológicas
Diabetes melito
Dislipidemias
Doenças endócrinas
Doenças gastrintestinais
Doenças geniturinárias
Enxaqueca
Hepatites
Infecção por HIV/aids
Hipertensão arterial
Dor lombar
Síndrome metabólica
Doenças musculoesqueléticas
Obesidade
Pancreatite
Doença de Parkinson
Doenças pulmonares
Doenças renais
Acidente vascular cerebral
Doenças tireoidianas

Fonte: Adaptado de McIntyre e colaboradores.<sup>41</sup>

Além dos efeitos metabólicos das medicações utilizadas no tratamento do TB – antipsicóticos, antidepressivos e estabilizadores do humor –, tais fármacos têm alguns efeitos particulares em determinados sistemas. Existem algumas evidências de que alterações tireoidianas podem fazer parte do mecanismo fisiopatológico do TB, mas, além disso, o tratamento com lítio está relacionado a disfunção da tireoide, geralmente resultando em hipotireoidismo. Doenças renais, incluindo insuficiência renal crônica, também podem resultar dos efeitos nefrotóxicos do lítio.<sup>41</sup>

Cabe, ainda, ressaltar a importância de algumas condições, como, por exemplo, os distúrbios respiratórios e neurológicos. A prevalência de doença pulmonar obstrutiva crônica e de asma, por exemplo, é significativa, tendo em vista o grande número de pacientes bipolares tabagistas e que fazem uso de substâncias ilícitas, como *Cannabis*, cocaína e *crack*. Doenças neurológicas, como enxaqueca, esclerose múltipla e epilepsia, também são mais prevalentes em indivíduos bipolares.<sup>42</sup>



## IMPLICAÇÕES PARA O TRATAMENTO

Apesar de as múltiplas comorbidades clínicas associadas ao TB estarem associadas a um pior prognóstico clínico e psiquiátrico, as condições médicas gerais com frequência não são diagnosticadas nem tratadas de forma inadequada nessa população.<sup>43</sup> Na maioria dos casos, o psiquiatra é o único profissional responsável pelo atendimento médico do paciente, o que aumenta a necessidade de conhecimento relacionado ao diagnóstico e tratamento dessas comorbidades.

Há evidências de que os mecanismos fisiopatológicos do TB, essencialmente as manifestações extracerebrais, afetam os diversos sistemas fisiológicos (cardiovascular, inflamatório, imune, eixos hormonais) durante os episódios de humor e nas fases de remissão. É provável que tais alterações contribuam, pelo menos em parte, para o aumento da comorbidade com as doenças físicas, que aumentam com a idade e o tempo de evolução da condição.<sup>44</sup>

Tendo em mente que a doença bipolar pode ser considerada por si só um fator de risco para doenças clínicas, é importante que o clínico tenha, para cada paciente, a abordagem mais abrangente possível. Deve buscar não apenas o controle dos sintomas psiquiátricos, mas também a manutenção e, se necessário, o reestabelecimento da saúde física. Para que isso se torne possível, são necessárias medidas ativas de orientação e *screening* das condições mais comumente associadas ao transtorno.

O estímulo a hábitos de vida saudáveis com vistas à modificação de fatores de risco deve ser encorajado pelos profissionais da saúde. Os pacientes devem ser orientados a manter um estilo de vida regrado e praticar atividades físicas regulares, bem como receber orientação nutricional, a fim de manter o peso dentro de um limite seguro. O uso de álcool e drogas deve ser desencorajado. Caso o profissional da saúde mental não se sinta capacitado para tanto, deve buscar auxílio de outros especialistas.

A avaliação inicial dos pacientes bipolares deve incluir, além do exame psiquiátrico completo, uma investigação clínica mínima (Quadro 13.5).<sup>24</sup> De acordo com cada esquema terapêutico utilizado, devem ser adaptados exames laboratoriais específicos. A International Society for Bipolar Disorders<sup>45</sup> fornece recomendações específicas em relação à monitoração do tratamento de acordo com o tipo de medicação utilizada (Figs. 13.3 e 13.4).

### QUADRO 13.5 Recomendações para avaliação clínica inicial de pacientes bipolares

#### Passo 1:

Avaliação de fatores de risco e história de problemas metabólicos:

- avaliação do estilo de vida do paciente – dieta, tabagismo, atividade física.
- história pessoal de hipertensão, doença coronariana, dislipidemia, diabetes, obesidade.
- história familiar de doença cardiovascular e diabetes.

#### Passo 2:

Avaliação física e de risco metabólico:

- medir peso e altura para o cálculo do IMC.
- aferição da pressão arterial.
- avaliar circunferência abdominal.

#### Passo 3:

Avaliação da necessidade de exames complementares

– Solicitar perfil lipídico e glicemia de jejum nos seguintes casos:

- dois ou mais fatores de risco presentes
- diagnóstico prévio ou atual de doença metabólica
- idade > 35 anos em homens ou > 45 anos em mulheres
- pressão arterial > 140/90
- IMC > 30
- circunferência abdominal > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres
- uso de antipsicóticos atípicos

Fonte: Adaptado de Bermudes e colaboradores.<sup>24</sup>

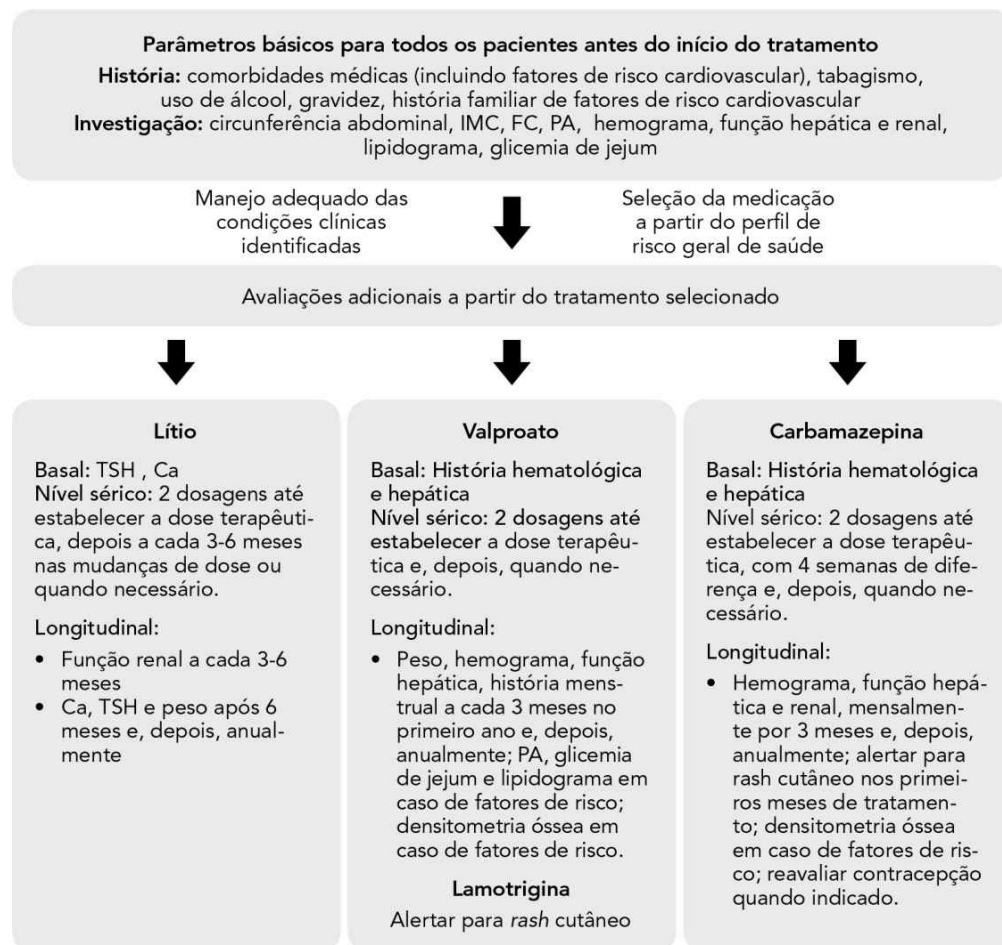
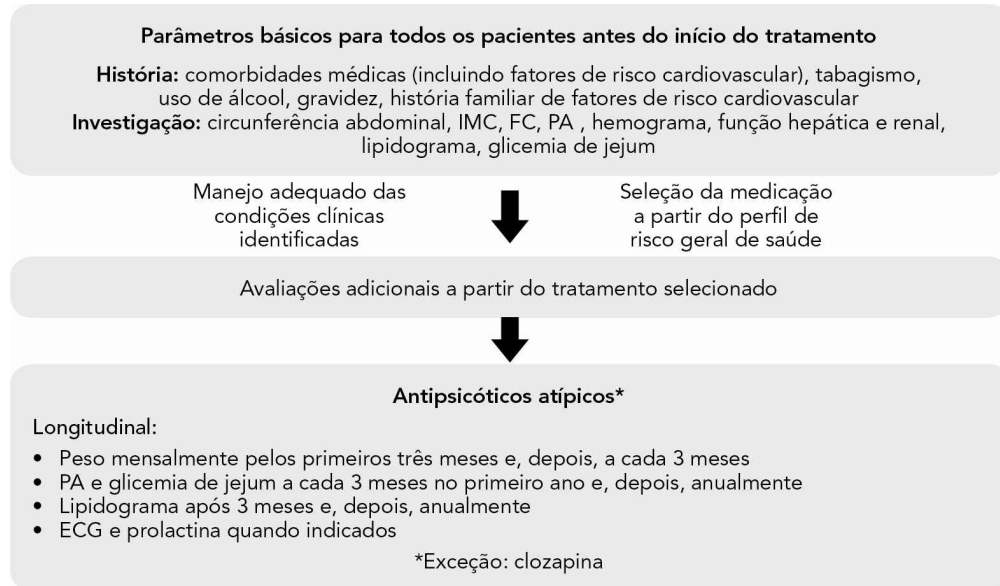


Figura 13.3

Proposta de monitoração clínica dos estabilizadores do humor.

IMC = índice de massa corporal; FC = frequência cardíaca; PA = pressão arterial; TSH = hormônio estimulador da tireoide; Ca = cálcio.

Fonte: Ng e colaboradores.<sup>45</sup>



**Figura 13.4**

Proposta de monitorização clínica dos antipsicóticos atípicos.

IMC = índice de massa corporal; FC = frequência cardíaca; PA = pressão arterial; ECG = eletrocardiograma.

Fonte: Ng e colaboradores.<sup>45</sup>

Apesar de os mecanismos relacionados ao ganho de peso e às alterações metabólicas dessas medicações ainda não estarem bem estabelecidos, deve-se evitar o uso de fármacos com maior potencial para tais efeitos adversos em pacientes com doença clínica já estabelecida ou com fatores de risco importantes. A Tabela 13.3 apresenta o potencial para ganho de peso de alguns psicofármacos.<sup>46</sup>

**TABELA 13.3**

Potencial de ganho de peso de medicamentos usados em psiquiatria

Medicamento	Perda de peso	Relativamente neutro	Ganho de peso
Antidepressivos	Bupropiona Fluoxetina	Agomelatina	<i>Significativo</i>
		Citalopram	Amitriptilina
		Desvenlafaxina	Clomipramina
		Duloxetina	Imipramina
		Escitalopram	Mirtazapina
		Sertralina	<i>Intermediário</i>
		Venlafaxina	Nortriptilina
		Trazodona	Paroxetina
		Anticonvulsivantes/ estabilizadores do humor	Topiramato Zonisamida
Oxcarbazepina	Lítio		

			Valproato <i>Intermediário</i> Carbamazepina Gabapentina
Antipsicóticos	Aripiprazol* Ziprasidona*	Amisulprida Aripiprazol Haloperidol Ziprasidona	<i>Significativo</i> Clorpromazina Clozapina Olanzapina <i>Intermediário</i> Quetiapina Risperidona Paliperidona Tioridazina

\*Quando utilizados em substituição a outros atípicos.

Fonte: Adaptada de De Hert e colaboradores.<sup>46</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos pacientes bipolares, independentemente do sexo e da idade, apresenta pelo menos uma comorbidade psiquiátrica ou clínica. Além disso, como o TB é associado com altas taxas de recaídas e recorrências, os profissionais devem considerar intervenções precoces para tratar condições médicas gerais nessa população, já que estão associadas com piores desfechos clínicos.

A avaliação dos pacientes deve ser completa e individualizada, de forma que as condições comórbidas sejam valorizadas e o tratamento farmacológico potencialize o ganho terapêutico sem aumentar o risco de desenvolver ou exacerbar uma doença clínica. Há uma crescente necessidade de que a assistência aos pacientes seja realizada de forma completa e integrada, a fim de se diminuir o relevante impacto do TB nas suas vidas e na sociedade como um todo.

## REFERÊNCIAS

1. Fenn HH, Bauer MS, Alshuler L, Evans DR, Williford WO, Kilbourne AM, et al. Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span. *J Affect Disord.* 2005;86(1):47-60.
2. Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA.* 2005;293(20):2528-30.
3. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Mortensen PB. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(6):899-907.
4. Gomes FA. Aspectos clínicos e epidemiológicos associados às comorbidades clínicas em pacientes com transtorno bipolar [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012.

5. Evans DL, Charney DS. Mood disorders and medical illness: a major public health problem. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):177-80.
6. Jakovljević M, Crncević Z, Ljubčić D, Babić D, Topić R, Sarić M. Mental disorders and metabolic syndrome: fatamorgana or warning reality? *Psychiatr Danub*. 2007;19(1-2):76-86.
7. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004;6(5):368-73.
8. Thompson WK, Kupfer DJ, Fagiolini A, Scott JA, Frank E. Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: analysis of acute-phase data from a randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(5):783-8.
9. Soreca I, Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Thompson WK, Kupfer DJ. Relationship of general medical burden, duration of illness and age in patients with bipolar I disorder. *J Psychiatr Res*. 2008;42(11):956-61.
10. Frye MA, Calabrese JR, Reed ML, Wagner KD, Lewis L, McNulty J, et al. Use of health care services among persons who screen positive for bipolar disorder. *Psychiatr Serv*. 2005;56(12):1529-33.
11. Ohsfeldt RL, Lage MJ, Rajagopalan K. Medication use, service utilization, and medical costs associated with new episodes of bipolar disorder: evidence from a retrospective claims database. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(4):280-6.
12. Guo JJ, Keck PE Jr, Li H, Jang R, Kelton CM. Treatment costs and health care utilization for patients with bipolar disorder in a large managed care population. *Value Health*. 2008;11(3):416-23.
13. Gomes FA. *Comorbidades clínicas em psiquiatria*. São Paulo: Atheneu; 2012.
14. American Psychiatric Association. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV-TR*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2002.
15. Arora M, Daughton J. Mania in the medically ill. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(3):232-5.
16. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (US). *Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report*. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998.
17. McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 3:12-21.
18. McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck Jr PE, Leverich GS, et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(3):207-13.
19. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):112-7.
20. Fagiolini A, Kupfer DJ, Rucci P, Scott JA, Novick DM, Frank E. Suicide attempts and ideation in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):509-14.
21. Wang PW, Sachs GS, Zarate CA, Marangell LB, Calabrese JR, Goldberg JF, et al. Overweight and obesity in bipolar disorders. *J Psychiatr Res*. 2006;40(8):762-4.
22. Gomes FA, Kauer-Sant'Anna M, Magalhães PV, Jacka FN, Dodd S, Gama CS, et al. Obesity is associated with previous suicide attempts in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr*. 2010;22(2):63-7.
23. Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A. Obesity in patients with bipolar disorder: a biopsychosocial-behavioral model. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(6):904-15.
24. Bermudes RA, Keck Jr PE, McElroy SL. *Managing metabolic abnormalities in the psychiatrically ill: a clinical guide for psychiatrists*. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2007.
25. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*. 2005;28 Suppl 1:S37-42.

26. Calkin CV, Gardner DM, Ransom T, Alda M. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just comorbid disorders. *Ann Med*. 2013;45(2):171-81.
27. Gomes FA, Almeida KM, Magalhães PV, Caetano SC, Kauer-Sant'Anna M, Lafer B, et al. Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder: a report from the Brazilian Research Network in Bipolar Disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(2):126-30.
28. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes melito: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(2):83-93.
29. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
30. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
31. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
32. Alberti KG, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation.. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
33. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):265-74.
34. Musselman D, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):580-92.
35. Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 9:25-30.
36. Tsai SY, Lee CH, Kuo CJ, Chen CC. A retrospective analysis of risk and protective factors for natural death in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(12):1586-91.
37. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):575-83.
38. Mackin P, Bishop D, Watkinson H, Gallagher P, Ferrier IN. Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community. *Br J Psychiatry*. 2007;191:23-9.
39. Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C, Engh JA, Jonsdottir H, Ringen PA, et al. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):917-23.
40. Kilbourne AM, Brar JS, Drayer RA, Xu X, Post EP. Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Psychosomatics*. 2007;48(5):412-7.
41. McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL, Woldeyohannes H, Law C, Miranda A, et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: reprioritizing unmet needs. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(4):406-16.
42. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005;67(1):1-8.
43. Craddock-O'Leary J, Young AS, Yano EM, Wang M, Lee ML. Use of general medical services by VA patients with psychiatric disorders. *Psychiatr Serv*. 2002;53(7):874-8.
44. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(4):675-92.
45. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder



treatments. *Bipolar Disord.* 2009;11(6):559-95.

46. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry.* 2011;10(2):138-51.

**14**





# Tratamento farmacológico do transtorno bipolar

**Clarissa Severino Gama**  
**André Akira Sueno Goldani**  
**Adam Fijtman**  
**Adriane R. Rosa**

## INTRODUÇÃO

O tratamento do transtorno bipolar (TB) deve ser guiado pela fase da doença, pois em cada uma delas existem objetivos específicos. Assim, na fase aguda, espera-se atingir recuperação sindrômica, maximizar o tratamento com estabilizador do humor, implementar tratamentos adjuvantes e educar o paciente e sua família quanto à evitação de fatores “desestabilizadores”. Na fase de continuação, os objetivos são atingir recuperação funcional, otimizar a dose do estabilizador do humor de acordo com a tolerabilidade, reduzir tratamentos adjuvantes quando possível e iniciar a psicoeducação. Por fim, na fase de manutenção, é preciso maximizar o funcionamento e a estabilidade em longo prazo, ensinar o paciente a antecipar pródromos, otimizar a adaptação ao TB e monitorar efeitos adversos dos fármacos.

O tratamento farmacológico do TB é indicado em todas as fases da doença. Para fins didáticos, este capítulo está dividido em tratamento dos episódios agudos (mania e depressão) e tratamento de manutenção.

# TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DOS EPISÓDIOS AGUDOS

## Mania

A escolha do tratamento psicofarmacológico para mania envolve alguns princípios gerais. Primeiramente, a coleta adequada da anamnese e o exame físico não podem prescindir de informações clínicas indicativas de boa tolerância e de contraindicações para certos fármacos. Em segundo lugar, o clínico deve considerar suspender antidepressivos ou psicoestimulantes (p. ex., cafeína, álcool e nicotina) caso o paciente os use. Em terceiro lugar, se o indivíduo já estiver em terapia de manutenção para o TB, deve-se buscar otimizar a dose da medicação – checando aderência e níveis séricos terapêuticos, quando for o caso.<sup>1,2</sup>

Diferentes classes de fármacos já demonstraram eficácia no tratamento da mania aguda, o que torna o processo de escolha um desafio. Para orientar a prática clínica, existem diversas diretrizes, tais como: American Psychiatric Association;<sup>3</sup> Goodwin e colaboradores;<sup>4</sup> VAD/DoD;<sup>5</sup> Gunze e colaboradores;<sup>6</sup> Yatham e colaboradores, CANMAT;<sup>1</sup> e NICE.<sup>8,9</sup> No entanto, algumas discordâncias emergem desses manuais, tornando difícil a escolha final do fármaco. Buscando unificar as orientações, duas revisões sobre essas *guidelines*<sup>8,9</sup> chegaram à mesma conclusão – a de que, essencialmente, lítio, ácido valproico e determinados antipsicóticos atípicos são tratamentos de primeira linha para a mania aguda.

Em uma recente metanálise, a qual envolveu a revisão de 68 ensaios clínicos randomizados (ECRs), totalizando 16.073 pacientes, Cipriani e colaboradores<sup>10</sup> sugerem como antimaníacos, por ordem decrescente de preferência, os seguintes fármacos: risperidona, olanzapina, haloperidol, quetiapina, carbamazepina, aripiprazol, ácido valproico, lítio, ziprasidona e asenapina (todos em monoterapia de primeira-linha, exceto o haloperidol). Em contrapartida, lamotrigina, topiramato e gabapentina não demonstraram serem superiores ao placebo e, portanto, não são recomendados para o tratamento de mania. Outras duas metanálises menores,<sup>11,12</sup> uma com 13 ECRs (n = 3,089) e outra de 24 ECRs (n = 6,187), também encontraram validade clínica para os fármacos descritos por Cipriani.<sup>10</sup>

## ***Monoterapias de primeira linha***

Em uma metanálise de 31 ECRs realizados até 2009, Tamayo e colaboradores<sup>13</sup> inquiriram quanto à eficácia de monoterapias, constatando ser necessário tratar 6 a 7 pacientes com uma única medicação para observar diferenças de efetividade contra o placebo. Em termos clínicos, números abaixo de 10 são considerados de boa relevância, corroborando seu uso. A seguir, descreveremos os fármacos atualmente recomendados para o tratamento da mania.

### **LÍTIO**

O lítio foi o primeiro fármaco aprovado (1970) pela Food Drug Administration, dos Estados Unidos, para o tratamento do TB, sendo indicado há mais de 50 anos tanto para a fase aguda da doença quanto para a de manutenção. Sucessivos ECRs comprovaram sua eficácia para mania, havendo melhora em 50 a 70% dos pacientes tratados com esse medicamento. Seu efeito terapêutico está diretamente relacionado a sua concentração plasmática. Concentrações plasmáticas altas (1,06 mmol/L) e médias (0,91 mmol/L) oferecem melhora dos sintomas maníacos se comparadas a concentrações baixas (0,43 mmol/L).<sup>14</sup> Alguns dos inconvenientes estão relacionados ao uso do lítio são: início lento de ação, não estar disponível em formulações parenterais, possíveis interações farmacológicas e possíveis efeitos adversos, em especial relacionados aos sistemas endócrino e renal. Por fim, recomendam-se, na prática clínica, alguns cuidados, como monitoração terapêutica e fornecimento de informação adequada e suficiente aos pacientes, com o objetivo de facilitar o tratamento e de diminuir os inconvenientes relacionados ao uso do fármaco.

Os fatores associados com boa resposta ao uso do lítio são: resposta prévia ao fármaco; sintomatologia maníaca pura e de gravidade leve a moderada; história de poucos episódios de humor; e ausência de ciclagem rápida (mais de quatro episódios por ano), sintomatologia psicótica, abuso de drogas e comorbidades.

### **ÁCIDO VALPROICO/VALPROATO**

Muito prescrito nos Estados Unidos, o ácido valproico também tem indicação bem estabelecida para mania aguda. Em uma metanálise da Cochrane Database sobre 10 ECRs, o medicamento demonstrou superioridade contra o placebo e equivalência ao lítio.<sup>15</sup> Mais recentemente, dois ECRs (n = 300 e n = 268) corroboraram esses achados, fato que levou à inclusão do medicamento como de primeira linha no tratamento.<sup>16</sup> Nos casos de episódios mistos, existe superioridade de eficácia do valproato em relação ao lítio.

Quanto ao ácido valproico de liberação estendida (ER), há dois ECRs com achados contraditórios: o primeiro (n = 377) demonstrou eficácia superior ao placebo;<sup>17</sup> já o segundo (n=225) não conseguiu replicar os mesmos resultados.<sup>18</sup> Porém, esse último estudo apresentou algumas limitações importantes em relação às doses utilizadas e consideradas como subótimas, além de ter tido grandes perdas de seguimento, o que compromete sua validade.

Algumas limitações estão associadas ao uso do ácido valproico. São elas: parece ser menos potente do que os antipsicóticos no combate à mania aguda, apesar da possibilidade de se utilizar altas doses; os efeitos adversos; as interações farmacológicas (com lamotrigina ou carbamazepina, ocorre aumento dos níveis plasmáticos desses fármacos); a teratogenicidade; e a necessidade de monitoração terapêutica.

## **OLANZAPINA**

Diversos ECRs comprovaram a eficácia superior da olanzapina ao placebo e com efeitos pelo menos comparáveis aos do lítio, do ácido valproico e do haloperidol.<sup>19</sup> <sup>20</sup> Na mesma linha, um ECR de 521 pacientes em mania comparou a eficácia do valproato, da olanzapina e do placebo durante 12 semanas de seguimento.<sup>21</sup> Os resultados desse estudo mostraram que pacientes tratados com olanzapina respondiam mais precocemente que aqueles tratados com ácido valproico, bem como maior eficácia final. Além disso, Niufan e colaboradores<sup>22</sup> encontraram maior efetividade para olanzapina em relação ao lítio em um ECR de 140 pacientes, porém tais pacientes apresentaram mais efeitos adversos, sobretudo ganho de peso.

## **RISPERIDONA**

Ensaio clínico controlado com placebo têm demonstrado a eficácia da risperidona como fármaco antimaníaco. Um ECR com pacientes bipolares tipo I (n = 290) de três semanas de duração demonstrou que 73% daqueles tratados com risperidona melhoravam sua sintomatologia de forma significativa, o que aconteceu em apenas 36% do grupo placebo (p < 0,001). Além disso, o efeito antimaníaco do fármaco ocorreu mais rapidamente – a partir do terceiro dia de tratamento. Dois ECRs (n = 259 e n = 438) confirmaram a superioridade da risperidona sobre o placebo,<sup>23,24</sup> assim como eficácia equivalente ao lítio e haloperidol. Uma revisão sistemática da Cochrane Database de seis ECRs (n = 1,343) ratificou a aplicação clínica do fármaco, comprovando eficácia superior ao placebo.<sup>23,24</sup> Por fim, na grande metanálise de Cipriani,<sup>10</sup> a risperidona despontou como o fármaco que mais pontuou entre todos os antimaníacos analisados quando eficácia e perfil de tolerabilidade foram avaliados concomitantemente.

## QUETIAPINA

Existem três ECRs (n total = 758) sobre a monoterapia de quetiapina, a qual teve resultados superiores ao placebo e pelo menos comparáveis aos do lítio e do haloperidol.<sup>26-28</sup> Um deles, o estudo multicêntrico de Bowden e colaboradores,<sup>26</sup> constatou superioridade da quetiapina em relação ao placebo; tais efeitos aparecem a partir da terceira semana (p = 0,001), mantendo-se essa diferença até o final das 12 semanas de seguimento. Em outro ensaio multicêntrico, Li e colaboradores<sup>28</sup> compararam os efeitos da quetiapina *versus* lítio durante quatro semanas em uma amostra de pacientes chineses. A taxa de resposta foi superior para o grupo que recebeu a medicação (77,9 vs. 59,7%; p = 0,0132). Em uma formulação similar, a quetiapina XR também demonstrou superioridade ao placebo em um ECR de 270 pacientes, sendo também considerada de primeira linha.

## ARIPIPRAZOL

Diversos ECRs demonstraram a eficácia e a tolerabilidade do aripiprazol em mania aguda. Acredita-se que sua eficácia antimaníaca se deva às suas propriedades agonistas nos autorreceptores dopaminérgicos pré-sinápticos. Em um ECR multicêntrico, duplo-cego, pacientes maníacos (n = 161)

inicialmente tratados com aripiprazol foram randomizados para receber o fármaco (doses de 15 ou 30 mg) ou placebo por 26 semanas subsequentes, e o medicamento mostrou-se superior ao placebo no que diz respeito ao risco de recaídas maníacas ( $p = 0,013$ ).<sup>29</sup> Esse mesmo estudo continuou por mais 74 semanas (total = 100 semanas), confirmando a eficácia do aripiprazol em monoterapia como tratamento profilático.<sup>30</sup> Além disso outros quatro ECRs, totalizando 1.366 pacientes, também comprovam a recomendação do fármaco como antimaníaco. Por fim, uma metanálise que reuniu seis ECRs e 2.303 pacientes maníacos constatou os benefícios do aripiprazol sobre o placebo, efeito que foi observado a partir do terceiro dia de tratamento.<sup>31</sup>

### **ASENAPINA**

Dois ECRs (n total = 976) atestam a eficácia e segurança de asenapina para mania.<sup>32,33</sup> Ademais, os estudos com seguimentos estendidos, de 9 e de 40 semanas destes estudos, ratificam o efeito profilático desse fármaco e superior ao do placebo.

### **ZIPRASIDONA**

Existem quatro ECRs duplos-cegos demonstrando a eficácia antimaníaca da ziprasidona (80-160 mg/dia). A princípio, três ECRs de três semanas de duração (n total = 614) confirmaram o efeito do fármaco sobre o placebo.<sup>34</sup> Posteriormente, um ECR duplo-cego (n = 438) de 12 semanas de duração comparou ziprasidona, haloperidol e placebo.<sup>35</sup> Em seus resultados, a ziprasidona demonstrou eficácia superior à do placebo, porém inferior à do haloperidol quando usado em doses altas. No entanto, o grupo da ziprasidona apresentou início de ação mais rápido (a partir do segundo dia), além de melhor perfil de tolerabilidade e menores taxas de descontinuação em comparação ao grupo tratado com haloperidol.

### **PALIPERIDONA ER**

Há dois ECRs (n = 493 e n = 469) que estudaram a paliperidona de liberação-estendida (ER) *versus* placebo, encontrando eficácia clinicamente significativa do fármaco para episódios maníacos e mistos.<sup>36</sup>

## ***Terapias combinadas de primeira linha***

No momento da escolha do fármaco, o clínico pode também optar por realizar uma terapia combinada – classicamente um estabilizador do humor e um antipsicótico atípico. Nesse sentido, os protocolos de tratamento sugeridos pela American Psychiatric Association (APA) contemplam a terapia combinada como primeira opção para a mania moderada ou grave, com o intuito de obter efeito mais rápido e melhor controle da agitação.<sup>3</sup>

Em uma metanálise de oito ECRs (n = 1,124), Smith e colaboradores<sup>11</sup> compararam monoterapia com lítio ou ácido valproico *versus* a combinação destes a haloperidol, risperidona, olanzapina ou quetiapina. Nos resultados, a terapia combinada apresentou melhores taxas de resposta (RR 1,53). Analogamente, a partir de 24 estudos (n = 6.187), Scherk e colaboradores<sup>12</sup> encontraram maior efetividade na terapia combinada se comparada a tratamento com apenas estabilizador do humor – porém, a custo de maiores efeitos adversos (i.e., sonolência e ganho de peso) e de menores taxas de adesão.<sup>12</sup> Portanto, apesar do ganho de eficácia, a terapia combinada oferece maiores riscos, de modo que o clínico deve sempre individualizar a terapia conforme o perfil do paciente.

### **LÍTIO/ÁCIDO VALPROICO + RISPERIDONA**

Evidências apontam que a associação risperidona + estabilizador do humor potencializa os efeitos antimaniacos do fármaco.<sup>37</sup> Dois ECRs (n = 156 e n = 151) comparam a eficácia da terapia estabilizador do humor (lítio ou ácido valproico) + risperidona *versus* monoterapia com estabilizadores do humor, com resultados superiores para a opção combinada.<sup>38</sup> Resultados similares foram encontrados na metanálise conduzida por Rendell e colaboradores.<sup>25</sup>

### **LÍTIO/ÁCIDO VALPROICO + QUETIAPINA**

Alguns ECRs mostraram que a associação quetiapina + estabilizador do humor parece ser mais eficaz que o tratamento em monoterapia com estabilizador do humor durante os episódios de mania aguda (n total = 623). No entanto, em um desses estudos, com seis meses de seguimento, os autores reportaram que, apesar da associação reduzir três vezes mais os sintomas maniacos em comparação à monoterapia, os resultados não foram



significativos.<sup>39</sup> Por fim, a metanálise de Smith e colaboradores,<sup>11</sup> mencionada no início da seção, corrobora a efetividade da associação de quetiapina com estabilizador do humor superior se comparada à monoterapia com estabilizador do humor, mantendo tal combinação como de primeira linha.<sup>11</sup>

### **LÍTIO/ÁCIDO VALPROICO + OLANZAPINA**

Um ECR duplo-cego de seis semanas de duração, controlado com placebo (n = 334), comparou os benefícios do tratamento combinado olanzapina (5-20 mg/dia) + lítio ou ácido valproico *versus* lítio ou valproato em monoterapia<sup>40</sup> em pacientes inadequadamente responsivos à monoterapia. Nesse estudo, as taxas de resposta da terapia combinada foram superiores às da monoterapia (67,7 vs. 44,7%; p < 0,001).

### **LÍTIO/ÁCIDO VALPROICO + ARIPIPAZOL**

Em um ECR de seis semanas com 384 pacientes que tinham resposta inadequada a lítio ou ácido valproico, associou-se o aripiprazol ao estabilizador do humor. Desde a primeira semana até o final do estudo, a taxa de resposta foi superior ao placebo.<sup>41</sup> Em um estudo de extensão desse ECR, ao final de 46 semanas, o aripiprazol adjuvante ao estabilizador do humor continuou a apresentar efeitos superiores aos do placebo.

### **LÍTIO/ÁCIDO VALPROICO + ASENAPINA**

Um ECR de 12 semanas e sua extensão de 40 semanas (n = 324) averiguaram a asenapina adjuvante ao lítio ou ácido valproico. Os resultados mostraram que o esquema combinado foi mais eficaz do que a monoterapia, com efeitos bem tolerados durante as 52 semanas de seguimento.<sup>42</sup>

## ***Terapias de segunda linha***

### **CARBAMAZEPINA**

Apesar de ter eficácia comprovada e até comparável à do lítio, a carbamazepina é uma terapia de segunda linha por causa de seu perfil de segurança. A fim de melhorar sua tolerabilidade, existe a formulação de



liberação-estendida (ER), a qual parece exercer os mesmos efeitos que a formulação de liberação imediata,<sup>43</sup> porém com menos efeitos adversos gastrintestinais e autonômicos.

## **ELETROCONVULSOTERAPIA**

Apesar de haver estudos que apontam até 80% de melhora em pacientes tratados com eletroconvulsoterapia (ECT),<sup>44</sup> eles não têm sido rigorosos, permanecendo a terapia como de segunda linha. Recentemente, em um ECR com ECT adjunto a um antipsicótico atípico (n = 50), revelou-se que a administração bilateral duas vezes por semana com estímulo logo acima do limiar convulsivo é tão eficaz e segura quanto o estímulo 2,5 vezes acima do limiar.

## **HALOPERIDOL**

Segundo a metanálise de Cipriani e colaboradores,<sup>10</sup> o haloperidol se mostrou superior em eficácia em relação a lítio, ácido valproico, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, carbamazepina e asenapina.<sup>10</sup> Entretanto, seu uso fica limitado por causa de seus efeitos extrapiramidais – distonia aguda e discinesia tardia. Além disso, o fármaco deve ser utilizado somente em curto prazo, pois o uso continuado pode elevar o risco de episódios de depressão.<sup>10</sup>

## **LÍTIO + ÁCIDO VALPROICO**

Apesar de os ECRs reportarem forte grau de efetividade para ambos os fármacos quando administrados individualmente, alguns estudos (em sua maioria não controlados) têm avaliado os benefícios da combinação de lítio + ácido valproico.<sup>19</sup> Portanto, mantém-se a associação como de segunda linha para o tratamento da mania aguda.

## ***Terapias de terceira linha***

### **CLORPROMAZINA**

Aprovada para tratamento do TB em 1973 pela Food and Drug Administration, a clorpromazina só aparece em um ECR controlado para

placebo.<sup>3</sup> Por não haver mais ECRs que repliquem os resultados, o medicamento é considerado uma terapia de terceira linha para mania.<sup>19</sup>

### **CLOZAPINA**

A clozapina, protótipo dos antipsicóticos atípicos, foi o primeiro fármaco a ser usado no tratamento dos episódios agudos de mania, mostrando-se especialmente eficaz para pacientes refratários ao tratamento.<sup>45</sup> Entretanto, é uma terapia de terceira linha por causa de seu perfil de segurança e pela falta de ECRs duplos-cegos sobre o fármaco.<sup>19</sup>

### **OXCARBAZEPINA**

A oxcarbazepina possui alguns ECRs positivos, porém foram com números de pacientes reduzidos e sem controle para placebo. Mais recentemente, em um ECR de 116 jovens, não foi encontrada diferença contra o placebo.<sup>46</sup> Portanto, apesar de resultados a princípio positivos, por serem pequenos e haver um ECR negativo, sua indicação é de terceira linha.

### **TAMOXIFENO**

Há quatro pequenos ECRs sobre tamoxifeno, sendo que dois ( $n = 66$  e  $n = 16$ ) encontraram eficácia maior para o fármaco em comparação ao placebo;<sup>47</sup> e outros dois ( $n = 43$  e  $n = 13$ ) com benefício clínico quando combinado ao lítio ou ao ácido valproico.<sup>48</sup> Entretanto, só um dos quatro estudos tinha mais de 30 pacientes por braço, limitando a validade externa do ensaio. Mais recentemente, um ECR ( $n = 40$ ) mostrou maior benefício na terapia adjuvante do tamoxifeno ao lítio do que somente o estabilizador do humor em monoterapia.<sup>49</sup>

### **LÍTIO/ÁCIDO VALPROICO + HALOPERIDOL**

A partir de estudos remontando desde 1980, uma revisão do Cochrane Database que incluiu 15 ECRs ( $n = 2.022$ ) comprovou que o haloperidol, quando associado a lítio ou ácido valproico, tem maior eficácia em comparação à monoterapia de estabilizador do humor.<sup>50</sup> Deve-se manter,

porém, as mesmas ressalvas quanto à duração do tratamento mencionadas anteriormente em sua monoterapia.

## LÍTIO + CARBAMAZEPINA

Um ECR (n = 33) demonstrou efeitos comparáveis da associação carbamazepina + lítio em relação à combinação haloperidol + lítio.<sup>51</sup> Entretanto, alguns inconvenientes estão associados ao uso de carbamazepina: o início lento de ação, os efeitos adversos e sua característica como indutor enzimático. Portanto, sua recomendação mantém-se como de terceira linha.

A Tabela 14.1 resume as indicações de tratamento para mania.<sup>1</sup>

**TABELA 14.1**

**Recomendações para o tratamento farmacológico da mania**

<b>Primeira linha</b>	<i>Monoterapia</i> : lítio, ácido valproico, ácido valproico ER, olanzapina, quetiapina, quetiapina XR, aripiprazol, ziprasidona, asenapina, paliperidona ER <i>Adjuvante ao lítio ou ao ácido valproico</i> : risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol, asenapina
<b>Segunda linha</b>	<i>Monoterapia</i> : carbamazepina, carbamazepina ER, ECT, haloperidol <i>Combinada</i> : lítio + ácido valproico
<b>Terceira linha</b>	<i>Monoterapia</i> : clorpromazina, clozapina, oxcarbazepina, tamoxifeno, cariprazina <i>Combinada</i> : lítio ou ácido valproico + haloperidol, lítio + carbamazepina, tamoxifeno adjuvante
<b>Não recomendado</b>	<i>Monoterapia</i> : gabapentina, topiramato, lamotrigina, verapamil, tiagabina <i>Combinada</i> : risperidona + carbamazepina, olanzapina + carbamazepina

ECT = eletroconvulsoterapia; XR ou ER = liberação prolongada/estendida.

Fonte: Adaptada de Yatham e colaboradores.<sup>1</sup>

## *Novos tratamentos para mania*

Nos últimos anos, novas terapias vêm sendo propostas para o manejo de mania aguda. Entre elas, pode-se destacar a zotepina, que em um ECR mono-cego teve eficácia comparável à do haloperidol (ambos adjuvantes ao lítio ou ao ácido valproico).<sup>52</sup> Dois ECRs (n = 82 e n = 180) observaram eficácia do uso de alopurinol adjuvante ao lítio; porém, sua recomendação ainda é restrita por poder causar hepatomegalia e reações de hipersensibilidade graves.<sup>53</sup> Em um ECR de 88 pacientes, o ácido fólico adjuvante ao valproato demonstrou superioridade contra o placebo.<sup>54</sup> Em um ECR não cegado (n = 123), a amissulpirida se mostrou tão efetiva quanto o haloperidol. A cariprazina, um novo antagonista de receptor D2/D3, apresentou superioridade contra o placebo em um ECR fase dois, sendo também um tratamento promissor para mania.<sup>55</sup> Finalmente, um ensaio piloto (n = 33) estudou memantina (20-40 mg) como antimaniaco, encontrando resposta superior ao placebo em 50%

dos pacientes.<sup>56</sup> Todos esses fármacos são possíveis terapias futuras para mania aguda, porém são necessários mais estudos para corroborar seus efeitos antes de sua aplicação clínica sistemática.

### ***Agitação psicomotora***

Junto com o quadro maníaco, frequentemente o paciente se encontra em um estado de agitação psicomotora, sobretudo quando em uma emergência psiquiátrica. Nesse caso, muitas vezes torna-se necessário um controle imediato dos sintomas. Para tanto, o clínico pode lançar mão de medicamentos intramusculares de eficácia comprovada. Estão à disposição fármacos como olanzapina, ziprasidona e haloperidol; bem como as combinações haloperidol + midazolam e haloperidol + prometazina. Entre essas opções, apesar de equivalência de eficácia entre os fármacos, a associação haloperidol + prometazina apresentou menor necessidade de reintervenções médicas em curto prazo, sendo, portanto, o tratamento inicial recomendado.<sup>57</sup>

## **Depressão**

A depressão é responsável pela maior parte da carga e incapacidade associada ao TB. Em estudos prospectivos, um dos mais consistentes preditores de comprometimento funcional é a persistência interepisódica de sintomas depressivos subsindrômicos. Mesmo depois de um primeiro episódio maníaco, sintomas depressivos têm um marcado impacto sobre a recuperação funcional. A existência de abordagens eficazes para a depressão bipolar é ainda mais relevante, uma vez que os pacientes passam maior quantidade de tempo na fase depressiva do que na maníaca.

Em indivíduos nunca medicados para depressão bipolar, deve-se instituir uma terapia de primeira linha, seja em monoterapia, seja em terapia combinada. As opções de monoterapia de primeira linha são: lamotrigina, lítio e quetiapina; as de terapia combinada são: olanzapina + fluoxetina, lítio ou divalproato/ácido valproico + bupropiona ou inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) (exceto paroxetina) e lítio + divalproato/ácido valproico.

Sugere-se que uma não melhora de sintomas entre duas e três semanas após início do tratamento seja um forte preditor de falha terapêutica, indicando uma possível necessidade de troca de fármaco. Caso a falta de resposta persista, recomenda-se combinação com alguma terapia adjuvante, bem como mudança para outra terapia de primeira linha ou para uma de segunda linha. Aqueles pacientes não responsivos às medicações de primeira ou segunda linha podem ser submetidos a ECT, terapias farmacológicas de terceira linha ou esquemas experimentais.<sup>1</sup>

### ***Monoterapias de primeira linha***

#### **LÍTIO**

Diversos estudos analisando a eficácia do lítio no tratamento da depressão bipolar foram realizados ainda nos anos de 1980 e 1990. A taxa de respostas consideradas boas ou moderadas foi de aproximadamente 36%. Outros estudos avaliando opções terapêuticas para depressão bipolar indicaram que as taxas de resposta com o tratamento podem chegar a 64 a 100%.<sup>58</sup>

O efeito antidepressivo do lítio demora de seis a oito semanas, sendo significativamente maior que o período necessário para o seu efeito antimaniaco.

#### **LAMOTRIGINA**

A eficácia de lamotrigina no tratamento do episódio agudo depressão bipolar foi demonstrada por ECRs.<sup>59</sup> A taxa de resposta foi de 40 a 50%, o dobro do grupo placebo. Além disso, o fármaco não está associado com riscos de virada maníaca nos pacientes.

Uma metanálise com cinco ECRs (1.072 pacientes com TB) comparando lamotrigina (100-400 mg/dia) a placebo indicou que houve resposta à terapia (redução de mais de 50% dos sintomas) em 44% dos pacientes que receberam o fármaco, contra 35% daqueles que receberam o placebo. Uma análise de subgrupos, então, revelou que lamotrigina era superior ao placebo para depressão severa, mas não para depressão moderada, e que a recidiva após interrupção do tratamento era comparável entre os grupos que receberam placebo e o fármaco.<sup>60</sup>

Tanto a descontinuação quanto o início rápido de lamotrigina podem levar a grave *rash* cutâneo e síndrome de Stevens-Johnson. Desse modo, tanto sua introdução quanto retirada devem ser feitas de maneira gradual. Efeitos adversos comuns incluem náusea, dispepsia, dor, insônia e *rash* cutâneo moderado. A lamotrigina tem interação medicamentosa com o divalproato e com o ácido valproico. Cabe lembrar que a associação de lamotrigina com divalproato/ácido valproico aumenta o risco do desenvolvimento de síndrome de Stevens-Johnson.

## QUETIAPINA

Em uma metanálise de 2014, <sup>61</sup> foram avaliados 11 ECRs, cinco dos quais compararam a eficácia da quetiapina *versus* placebo. A resposta do fármaco no tratamento da depressão bipolar chegou a 61% (contra 42% do placebo). Além disso, os pacientes dos estudos apresentaram redução de sintomas de ansiedade e melhora da qualidade de vida. As taxas de remissão foram menores nos pacientes com episódios depressivos mais severos.

Os principais efeitos adversos da medicação, que inclusive levaram ao abandono do tratamento nos estudos, foram sedação, perda de peso, boca seca, cefaleia, tontura, náuseas, constipação e sintomas extrapiramidais.

## QUETIAPINA XR

A quetiapina XR (*extended release* – liberação prolongada) parece ter o mesmo efeito antidepressivo que a quetiapina de liberação rápida, entretanto apresenta um menor efeito sedativo, principalmente entre 1h e 3h após a administração. Ademais, o grupo que recebeu a quetiapina XR apresentou menos efeitos adversos que aquele que recebeu a formulação de liberação rápida (71 vs. 57,1%). <sup>62</sup>

### ***Terapias combinadas de primeira linha***

#### **LÍTIO OU DILVALPROATO OU ÁCIDO VALPROICO + ISRS (EXCETO PAROXETINA)**

Em um ECR duplo-cego com a administração de imipramina ou placebo adjuvantes ao lítio, pacientes com baixa litemia apresentaram melhora significativamente superior dos sintomas quando adicionada a terapia com

imipramina.<sup>63</sup> Desse modo, a administração de uma terapia antidepressiva adjuvante pode ser útil àqueles que não toleram níveis séricos elevados de lítio ou que apresentam sintomas depressivos refratários ao uso desse fármaco.

### **OLANZAPINA + ISRS**

Um ECR comparando pacientes com depressão bipolar que receberam olanzapina + fluoxetina, olanzapina ou placebo durante oito semanas indicou que a primeira combinação apresentou resultados superiores aos outros dois grupos de tratamento.<sup>64</sup> Outro ECR encontrou significativa melhora nos sintomas depressivos e maníacos de pacientes que receberam olanzapina + fluoxetina em comparação àqueles que receberam lamotrigina.<sup>65</sup> Os efeitos adversos dessa terapia incluem um aumento de risco de hipercolesterolemia e ganho de peso.

### **LÍTIO + DIVALPROATO/ÁCIDO VALPROICO**

A combinação lítio + divalproato/ácido valproico mostrou-se tão efetiva quanto o lítio ou o divalproato + ISRS em um ECR.<sup>66</sup>

### **LÍTIO OU DIVALPROATO + BUPROPIONA**

A bupropiona e a desipramina foram igualmente efetivas quando combinadas com lítio ou divalproato no tratamento agudo da depressão bipolar em um ECR. Entretanto, a bupropiona levou a menor taxa de virada maníaca nos pacientes. A medicação mostrou-se tão efetiva quanto a sertralina ou a venlafaxina quando usada como terapia adjuvante no tratamento agudo e de manutenção da depressão bipolar; contudo, as taxas de virada maníaca foram significativamente superiores no grupo que recebeu venlafaxina.<sup>67</sup>

## ***Monoterapias de segunda linha***

### **DIVALPROATO**

Quatro ECR pequenos indicaram a eficácia do divalproato ou divalproato de liberação prolongada para o tratamento da depressão bipolar. Duas metanálises desses estudos (n = 142) concluíram que o divalproato foi mais

efetivo que o placebo, mas a força dessa conclusão foi limitada pelo tamanho da amostra. <sup>68</sup> <sup>69</sup> Assim, o fármaco segue como opção de tratamento de segunda linha.

## **LURASIDONA**

Um ECR de seis semanas demonstrou a eficácia da lurasidona como monoterapia <sup>70</sup> em pacientes com depressão bipolar. O fármaco reduziu significativamente sintomas depressivos naqueles com TB tipo I na semana inicial. Em metanálise comparando diversos tratamentos não antidepressivos, a lurasidona mostrou-se mais eficaz que olanzapina, aripiprazol e carbamazepina. <sup>71</sup>

### ***Terapias combinadas de segunda linha***

#### **LÍTIO OU DIVALPROATO + LAMOTRIGINA**

Em um ECR que comparou a eficácia da monoterapia de lítio ou divalproato *versus* lítio ou divalproato + lamotrigina na depressão bipolar, significativamente mais pacientes reponderam à terapia com lamotrigina + lítio do que à monoterapia com lítio. <sup>72</sup>

#### **LÍTIO OU DIVALPROATO + LURASIDONA**

Em ECR comparando o uso adjuvante da lurasidona ou placebo ao lítio ou divalproato, os pacientes que receberam a terapia adjuvante tiveram melhora significativa dos sintomas depressivos após seis semanas. <sup>73</sup>

### ***Monoterapias de terceira linha***

#### **CARBAMAZEPINA**

Um ECR pequeno (n = 44) demonstrou a eficácia da carbamazepina no tratamento de sintomas depressivos em pacientes bipolares.<sup>43</sup> Além disso, outro ECR apontou uma melhora clínica de 63,8% naqueles que usaram carbamazepina *versus* 34,8% do grupo placebo. As evidências, entretanto, ainda seguem pequenas.



## **OLANZAPINA**

Alguns ECRs já demonstraram a eficácia da monoterapia com olanzapina no tratamento da depressão bipolar. Em três estudos (n = 514, n = 706 e n = 68) com duração de 6 a 8 semanas, os quais compararam olanzapina a placebo, foram reportadas melhoras significativas dos sintomas depressivos nos grupos que receberam a medicação. A taxa de remissão também foi maior com o fármaco.<sup>74</sup>

### ***Terapias combinadas de terceira linha***

#### **LÍTIO + CARBAMAZEPINA**

Essa combinação é recomendada como opção de terceira linha de tratamento com base em evidências que apoiam cada uma das medicações como monoterapia e relatos de caso que sugerem que carbamazepina + lítio podem ser efetivos em pacientes não responsivos à monoterapia com lítio.<sup>59</sup>

#### **LÍTIO + PRAMIPEXOLE**

Em um ECR, administrou-se terapia adjuvante de pramipexole ou placebo ao lítio + divalproato em pacientes não responsivos ao tratamento. A resposta chegou a 48% no grupo da intervenção, comparada a 21% no grupo placebo.<sup>75</sup>

#### **LÍTIO OU DIVALPROATO + VENLAFAXINA**

A venlafaxina foi estudada em alguns ECRs como terapia adjuvante aos estabilizadores do humor. Sua eficácia foi semelhante à da paroxetina,<sup>76</sup> da sertralina e da bupropiona.<sup>67</sup> Os pacientes que receberam venlafaxina, entretanto, apresentaram uma maior taxa de virada maníaca.

#### **LÍTIO + INIBIDOR DA MONOAMINOXIDASE**

A monoterapia com tranilcipromina, um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), mostrou-se mais efetiva que placebo no tratamento da depressão bipolar.<sup>77</sup> Entretanto, não se recomenda a utilização isolada desse fármaco (ou de outros antidepressivos em monoterapia) devido ao risco de virada

maníaca. Desse modo, a medicação pode ser utilizada associada ao lítio, como terceira linha de tratamento.

## QUETIAPINA + LAMOTRIGINA

Um pequeno estudo não controlado indicou que pacientes não responsivos a outras medicações poderiam ter melhora dos sintomas depressivos ao utilizar a terapia combinada de quetiapina + lamotrigina. <sup>78</sup>

A Tabela 14.2 resume as indicações de tratamento para depressão bipolar.

**TABELA 14.2**

Recomendações para o tratamento farmacológico do episódio agudo de depressão bipolar

<b>Primeira linha</b>	<i>Monoterapia</i> : lítio, lamotrigina, quetiapina <i>Terapia combinada</i> : lítio ou divalproato/ácido + ISRS olanzapina + ISRS lítio + divalproato lítio/divalproato + bupropiona
<b>Segunda linha</b>	<i>Monoterapia</i> : divalproato, lurasidona* <i>Terapia combinada</i> : lítio/divalproato + lamotrigina lítio/divalproato + lurasidona*
<b>Terceira linha</b>	<i>Monoterapia</i> : carbamazepina, olanzapina <i>Terapia combinada</i> : lítio + carbamazepina lítio + pramipexole* lítio/divalproato + venlafaxina lítio + IMAO quetiapina + lamotrigina

ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina (exceto paroxetina); IMAO = inibidor da monoaminoxidase.

\*Medicamentos não disponíveis no Brasil.

Fonte: Adaptada de Yatham e colaboradores.<sup>1</sup>

É importante atentar para algumas recomendações específicas quanto ao tratamento da depressão bipolar com antidepressivos: <sup>79</sup>

- Prescrever somente após o uso de medicações com melhor evidência.
- Sempre associar a um estabilizador do humor ou a um antipsicótico.
- Monitorar sintomas de virada maníaca.
- Indivíduos com TB tipo II tendem a se beneficiar mais que aqueles com tipo I.
- Nunca usar em estado misto.
- Observar polaridade predominante.
- Observar história prévia.
- Preferir ISRSs, bupropiona e IMAOs.

- Evitar tricíclicos e inibidores da receptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs).

As recomendações específicas para o tratamento da depressão no TB do tipo II encontram-se na Tabela 14.3.

**TABELA 14.3**

Recomendações específicas para o tratamento farmacológico da depressão no transtorno bipolar tipo II

<b>Primeira linha</b>	Quetiapina
<b>Segunda linha</b>	Lítio, lamotrigina, divalproato Lítio ou divalproato + ISRS ou bupropiona, Lítio ou divalproato + antipsicóticos atípicos, Antipsicóticos atípicos + ISRS ou bupropiona
<b>Terceira linha</b>	Monoterapia com ISRS ou bupropiona, ziprasidona

Fonte: Adaptada de Yatham e colaboradores.<sup>1</sup>

### ***Novos tratamentos para a depressão bipolar***

Devido à eficácia pouco satisfatória que as terapias para depressão bipolar proporcionam a grande parte dos pacientes, diversos estudos vêm sendo realizados a fim de testar a validade de novas medicações. A N-aceticisteína (NAC), um precursor da glutatona com propriedades antioxidantes, tem sido alvo de pesquisas que estão mostrando resultados promissores. Em dois estudos realizados com pacientes que receberam NAC como terapia adjuvante, foi constatada melhora nos escores de depressão, aumento da qualidade de vida e ausência de efeitos adversos significativos.<sup>80</sup>

Quanto à eficácia do uso de ômega 3, há resultados controversos no tratamento da depressão bipolar. Um estudo publicado em 1999, comparando o óleo de peixe a placebo, indicou que o grupo que recebeu a terapia apresentou melhora na sintomatologia depressiva, assim como maior período de eutímia.<sup>81</sup> Em estudo mais recente, entretanto, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.<sup>82</sup>

Em relação à memantina, alguns estudos avaliaram a sua eficácia como terapia adjuvante à lamotrigina. A medicação apresentou um efeito antidepressivo inicial, enquanto sua dose estava sendo titulada, e um decréscimo mais rápido nos escores da escala de depressão (Hamilton Depression Rating Scale) em relação ao grupo placebo.<sup>83</sup>

## **TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO**

O tratamento de manutenção tem por objetivo a prevenção de novos episódios, com maior tempo de remissão e plena recuperação cognitiva e funcional dos pacientes. A manutenção da remissão é o principal objetivo em médio e longo prazo do tratamento do TB, sendo que os tratamentos listados como de primeira linha têm evidência superior ao placebo em prevenir as recaídas.<sup>84</sup>

O lítio, o divalproato, a olanzapina e a quetiapina são os tratamentos que apresentam evidências suficientemente robustas para sua indicação nessa fase do tratamento para prevenção de mania e de depressão.<sup>19,85,86</sup> Além disso, são fármacos de primeira linha no tratamento de manutenção: risperidona, risperidona LAI, aripiprazol e ziprasidona, indicadas primariamente para a prevenção da mania. A lamotrigina apresenta eficácia limitada à prevenção de episódios depressivos e tratamento da depressão bipolar.<sup>87</sup>

As recomendações para o tratamento de manutenção do TB encontram-se na Tabela 14.4.

As recomendações específicas para o tratamento de manutenção do TB tipo II encontram-se na Tabela 14.5.

**TABELA 14.4**

**Recomendações para o tratamento farmacológico de manutenção do transtorno bipolar**

<b>Primeira linha</b>	<i>Monoterapia</i> : lítio, lamotrigina (eficácia limitada para prevenir mania), divalproato/ácido valproico, olanzapina quetiapina, risperidona, risperidona LA, aripiprazol <i>Terapia combinada</i> : Lítio ou divalproato + quetiapina ou risperidona ou risperidona LA Aripiprazol ou ziprasidona
<b>Segunda linha</b>	<i>Monoterapia</i> : carbamazepina, paliperidona ER <i>Terapia combinada</i> : Lítio + divalproato Lítio + carbamazepina Lítio ou divalproato + olanzapina Lítio + riaperidona Lítio + lamotrigina Olanzapina + fluoxetina
<b>Terceira linha</b>	<i>Monoterapia</i> : asenapina <i>Terapia adjuvante</i> : fenitoína, clozapina, ECT, topiramato, ômega 3, oxcarbamazepina, gabapentina, asenapina

LA = longa ação; ER = extended release; ECT = eletroconvulsoterapia.

Fonte: Adaptada de Yatham e colaboradores.<sup>1</sup>

**TABELA 14.5**

**Recomendações específicas para o tratamento de manutenção do transtorno bipolar tipo II**

<b>Primeira linha</b>	Lítio, lamotrigina
<b>Segunda linha</b>	<i>Monoterapia</i> : divalproato <i>Terapia combinada</i> : Lítio ou divalproato ou antipsicótico atípico + antidepressivo
<b>Terceira linha</b>	Carbamazepina, antipsicótico atípico, eletroconvulsoterapia

## REFERÊNCIAS

1. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013;15(1):1-44.
2. Stovall J. Bipolar disorder in adults: pharmacotherapy for acute mania and hypomania [Internet]. Philadelphia: UpToDate; 2015. [atualizado em 3 jun 2015; capturado em 26 jul 2015]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/bipolar-disorder-in-adults-pharmacotherapy-for-acute-mania-and-hypomania>
3. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder [Internet]. 2nd ed. [capturado em 10 fev 2015]. Disponível em: [http://dbsanca.org/docs/APA\\_Bipolar\\_Guidelines.1783155.pdf](http://dbsanca.org/docs/APA_Bipolar_Guidelines.1783155.pdf).
4. Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition --recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2009;23(4):346-88.
5. Department of Veterans Affairs (US); Department of Defense (US). VA/DoD Clinical practice guideline for management of bipolar disorder in adults [Internet]. Washington: VA/DoD; 2010 [capturado em 10 fev 2015]. Disponível em: [http://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/bd/bd\\_305\\_full.pdf](http://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/bd/bd_305_full.pdf).
6. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14(3):154-219.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (UK). Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care [Internet]. London: NICE; 2014 [capturado em 10 fev 2015]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg185>
8. Connolly KR, Thase ME. The clinical management of bipolar disorder: a review of evidence-based guidelines. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011;13(4):10.4088.
9. Saddichha S, Chaturvedi SK. Clinical practice guidelines in psychiatry: more confusion than clarity? A critical review and recommendation of a unified guideline. *ISRN Psychiatry.* 2014;2014:828917.
10. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2011;378(9799):1306-15.
11. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord.* 2007;9:551-60.
12. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(4):442-55.
13. Tamayo JM, Zarate CA Jr, Vieta E, Vazquez G, Tohen M. Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(6):813-32.

14. Sproule B. Lithium in bipolar disorder: can drug concentrations predict therapeutic effect? *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(9):639-60.
15. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD004052.
16. Bowden CL, Mosolov S, Hranov L, Chen E, Habil H, Kongsakon R, et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(2):60-7.
17. Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, Rubenfaer LM, Wozniak PJ, Collins MA, et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(10):1501-10.
18. Hirschfeld RM, Bowden CL, Vigna NV, Wozniak P, Collins M. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended-release in the acute treatment of mania. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(4):426-32.
19. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord.* 2005;7 Suppl 3:5-69.
20. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry.* 2007;164(10):1547-56.
21. Tohen M, Vieta E, Goodwin GM, Sun B, Amsterdam JD, Banov M, et al. Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(11):1776-89.
22. Niufan G, Tohen M, Qiuqing A, Fude Y, Pope E, McElroy H, et al. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Affect Disord.* 2008;105(1-3):101-8.
23. Smulevich A, Khanna S, Eerdekens M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(1):75-84.
24. Hirschfeld R, Keck P, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdekens M, et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2004;161(6):1057-65.
25. Rendell JM, Gijsman HJ, Bauer MS, Goodwin GM, Geddes GR. Risperidone alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD004043.
26. Bowden C, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized double blind placebo controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(1):111-21.
27. McIntyre R, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania: a 12-week, double blind, randomized, parallel group, placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(5):573-85.
28. Li H, Ma C, Wang G, Zhu X, Peng M, Gu N. Response and remission rates in Chinese patients with bipolar mania treated for 4 weeks with either quetiapine or lithium: a randomized and double-blind study. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):1-10.
29. Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled 26 week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(4):626-37.
30. Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind



- study versus placebo. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(10):1480-91.
31. Fountoulakis KN, Vieta E, Schmidt F. Aripiprazole monotherapy in the treatment of bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2011;133(3):361-70.
  32. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord*. 2009;11(7):673-86.
  33. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disord*. 2009;11(8):815-26.
  34. Keck P, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K, et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):741-48.
  35. Vieta E, Ramey T, Keller D, English PA, Loebel AD, Miceli J. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4):547-58.
  36. Vieta E, Nuamah IF, Lim P, Yuen EC, Palumbo JM, Hough DW, et al. A randomized, placebo-and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2010;12(3):230-43.
  37. Bowden CL, Myers JE, Grossman F, Xie Y. Risperidone in combination with mood stabilizers: a 10-week continuation phase study in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(5):707-14.
  38. Sachs G, Grossman F, Ghaemi S, Okamoto A, Bowden C. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1146-54.
  39. Yatham LN, Vieta E, Young AH, Möller HJ, Paulsson B, Vågerö M. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(4):212-20.
  40. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(1):62-9.
  41. Vieta E, T'joen C, McQuade RD, Carson WH Jr, Marcus RN, Sanchez R, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(10):1316-25.
  42. Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, Mackle M, Zhao J, Panagides J, et al. Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: results of a 12-week core study and 40-week extension. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(1):46-55.
  43. El-Mallakh RS, Salem MR, Chopra A, Mickus GJ, Penagaluri P, Movva R. A blinded, randomized comparison of immediate-release and extended-release carbamazepine capsules in manic and depressed bipolar subjects. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22(1):3-8.
  44. Mukherjee S, Sackeim H, Schnur D. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry*. 1994;151:169-76.
  45. Calabrese JR, Kimmel SE, Woyshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, et al. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry*. 1996;153(6):759-64.
  46. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1179-86.
  47. Yildiz A, Guleryuz S, Ankerst DP, Ongur D, Renshaw PF. Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(3):255-63.

48. Kulkarni J, Mu L, De Castella A, Gurvich C, Fitzgerald P, Davis S. Tamoxifen: a potential treatment for women in the manic phase of bipolar affective disorder? *Schizophr Res*. 2008;98:166.
49. Amrollahi Z, Rezaei F, Salehi B, Modabbernia AH, Maroufi A, Esfandiari GR, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Affect Disord*. 2011;129(1-3):327-31.
50. Cipriani A, Rendell JM, Geddes JR. Haloperidol alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004362.
51. Small J, Klapper MH, Marhenke JD, Milstein V, Woodham GC, Kellams JJ. Lithium combined with carbamazepine or haloperidol in the treatment of mania. *Psychopharmacol Bull*. 1995;31(2):265-72.
52. Chan HY, Jou SH, Juang YY, Chang CJ, Chen JJ, Chen CH, et al. A single-blind, comparative study of zotepine versus haloperidol in combination with a mood stabilizer for patients with moderate-to-severe mania. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64(2):162-9.
53. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyridamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(8):1237-45.
54. Behzadi AH, Omrani Z, Chalian M, Asadi S, Ghadiri M. Folic acid efficacy as an alternative drug added to sodium valproate in the treatment of acute phase of mania in bipolar disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120(6):441-5.
55. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G, Laszlovszky I. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial. *Bipolar Disord*. 2015;17(1):63-75.
56. Keck PE Jr, Hsu HA, Papadakis K, Russo J Jr. Memantine efficacy and safety in patients with acute mania associated with bipolar I disorder: a pilot evaluation. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(4):199-204.
57. Raveendran NS, Tharyan P, Alexander J, Adams CE; TREC-India II Collaborative Group. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ*. 2007;335(7625):865.
58. Yatham L, Kusumakar V, Parikh S, Haslam DR, Matte R, Sharma V, et al. Bipolar depression: treatment options. *Can J Psychiatry*. 1997;42 Suppl 2:S87-91.
59. Calabrese J, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(2):79-88.
60. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2009;194(1):4-9.
61. Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:827-38.
62. Riesenberga RA, Baldytcheva I, Datto C. Self-reported sedation profile of quetiapine extended-release and quetiapine immediate-release during 6-day initial dose escalation in bipolar depression: a multicenter, randomized, double-blind, phase IV study. *Clin Ther*. 2012;34(11):2202-11.
63. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(6):906-12.
64. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*.



2003;60(11):1079-88.

65. Brown E, Dunner DL, McElroy SL, Keck PE, Adams DH, Degenhardt E, et al. Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(6):773-82.
66. Young L, Joffe R, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157(1):124-6.
67. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, et al. Switch rate on venlafaxine compared with bupropion and sertraline. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;10 Suppl 4:23:32.
68. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2010;124:228-34.
69. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2010;122(1-2):1-9.
70. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J, et al. Lurasidone monotherapy for the treatment of bipolar I depression: results of a 6-week, double-blind, placebo-controlled study (PREVAIL-2). *Neuropsychopharmacol.* 2012;38:S423.
71. Selle V, Schalkwijk S, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry.* 2014;47(2):43-52.
72. van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, de Keyser HJ, et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(2):223-31.
73. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2014;171(2):169-77.
74. Tohen M, McDonnell DP, Case M, Kanba S, Ha K, Fang YR, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *Br J Psychiatry.* 2012;201(5):376-82.
75. Goldberg J, Burdick K, Endick C. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry.* 2004;161(3):564-66.
76. Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea J, Torrent C, Colom F, Benabarre A, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(6):508-12.
77. Himmelhoch JM, Fuchs CZ, Symons BJ. A double-blind study of tranylcypromine treatment of major anergic depression. *J Nerv Ment Dis.* 1982;170(10):628-34.
78. Ahn YM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC, Ketter TA. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry.* 2011;23(1):17-24.
79. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry.* 2013;170(11):1249-62.
80. Berk M, Dean O, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes BS, et al. The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: an open label trial. *J Affect Disord.* 2011;135(1-3):389-94.
81. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.*

1999;56(5):407-12.

82. Murphy BL, Stoll AL, Harris PQ, Ravichandran C, Babb SM, Carlezon WA Jr, et al. Omega-3 fatty acid treatment, with or without cytidine, fails to show therapeutic properties in bipolar disorder: a double-blind, randomized add-on clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(5):699-703.
83. Stevens J, Bies RR, Shekhar A, Anand A. Bayesian model of Hamilton Depression Rating Score (HDRS) with memantine augmentation in bipolar depression. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):791-8.
84. Vieta E, Gunther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(8):1029-49.
85. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord.* 2006;8(6):721-39.
86. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord.* 2009;11(3):225-55.
87. Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, Geddes JR. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. *J Psychopharmacol.* 2009;23(5):574-91.

**15**



# Neuromodulação não invasiva e eletroconvulsoterapia no transtorno bipolar

**Andre Russowsky Brunoni**  
**Bernardo de Sampaio**  
**Eric Cretaz**

## **ELETROCONVULSOTERAPIA**

Introduzida em 1938 por Ugo Cerletti, a eletroconvulsoterapia (ECT) é a mais antiga técnica de neuromodulação ainda em uso e continua a ser uma ferramenta importante do arsenal terapêutico da moderna psiquiatria. Trata-se de um procedimento seguro e eficaz, com baixas taxas de mortalidade e complicações, mesmo em populações de risco, como gestantes e idosos. A ECT consiste da indução de atividade convulsiva pela passagem controlada de corrente elétrica através do cérebro. <sup>1</sup> Essa técnica é indicada principalmente para pacientes que são refratários ao tratamento farmacológico, em uma variedade de condições psiquiátricas, incluindo transtorno depressivo maior, transtorno bipolar (TB) e esquizofrenia. Entretanto, a ampla utilização desse método tem sido restringida pela baixa disponibilidade de serviços equipados para realizá-la, assim como estigmas e concepções equivocadas, que persistem tanto na mídia leiga como na comunidade médica. Felizmente, tal estigma está sendo dissipado de modo

gradual nas últimas décadas, graças à introdução de técnicas modificadas e à indicação precisa para seu uso.

Os mecanismos de ação da ECT ainda não estão completamente esclarecidos. É provável que vários fenômenos ocorram de forma concomitante. Sabe-se que a crise convulsiva generalizada é um fator fundamental para a resposta do paciente. Além da generalização da crise, é necessário que esta se mantenha durante um tempo mínimo, ao redor de 20 segundos.<sup>1-3</sup> Três mecanismos de ação da ECT já foram propostos. A técnica leva a uma melhora da neurotransmissão deficiente em certas regiões do cérebro e a aumento da liberação de hormônios da neurohipófise e do hipotálamo, entre outros. Além disso, o limiar convulsivo de pacientes submetidos a aplicações repetidas de ECT tende a elevar-se com o tempo. Encontram-se também alterações de fluxo cerebral secundário ao aumento do metabolismo neuronal. Outros trabalhos sugerem uma associação entre o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a resposta à estimulação elétrica.

## **Indicações**

A principal indicação de ECT nos transtornos do humor continua a ser a depressão unipolar, totalizando cerca de 80% de todos os encaminhamentos. Esse número é explicado pela alta taxa de resistência ao tratamento farmacológico nessa condição, que chega a 50%,<sup>4</sup> assim como pela eficácia da ECT, superior à das medicações antidepressivas, com uma redução média de 5,2 pontos maior na Escala de Depressão de Hamilton (HDRS) se comparada a tratamentos farmacológicos.<sup>5</sup> As taxas de remissão na depressão unipolar variam de 55 a 64% depois de apenas seis sessões de ECT.<sup>6</sup> Após oito sessões, foram relatadas taxas de remissão de 75%, e outros estudos têm mostrado resultados ainda mais significativos – até 86% de remissão dos pacientes tratados, com valores médios na HDRS caindo de 34 para 6 pontos após o tratamento.

Contudo, o potencial da ECT no TB é pouco estudado, e seu uso é relativamente pouco comum. Considerando os desafios no tratamento de pacientes bipolares, tais como baixas taxas de resposta ao tratamento medicamentoso, risco de ciclagem com antidepressivos e má adesão, assim

como o considerável risco de suicídio, a ECT pode ser uma ferramenta particularmente útil.

### ***Episódios depressivos no transtorno bipolar***

As taxas de resposta para a depressão bipolar são semelhantes, em magnitude, às observadas na depressão unipolar, com redução em escalas para sintomas depressivos que vão de 50 a 70%, assim como taxas de remissão expressivas variando de 35 a 70%.<sup>7-9</sup> De fato, a resposta na depressão bipolar pode até ser mais rápida do que na unipolar, e têm sido relatados poucos casos de virada maníaca. Contudo, o subtipo de transtorno bipolar pode influenciar a eficácia do tratamento, levando, por exemplo, a maior predomínio de sintomas residuais maníacos e psicóticos em pacientes bipolares tipo I e a menor eficácia na redução de sintomas depressivos naqueles com tipo II.<sup>8</sup>

Um estudo recente comparou a eficácia da ECT a um algoritmo de tratamento farmacológico para o tratamento da depressão bipolar,<sup>9</sup> demonstrando marcada superioridade da primeira, cujas taxas de resposta ao tratamento ficaram em 74%, *versus* 35% no grupo submetido a tratamento farmacológico. Contudo, os índices de remissão mostraram-se similares, atingindo 35% entre os pacientes submetidos a ECT e 30% daqueles que foram tratados de acordo com o algoritmo farmacológico.

As indicações de ECT na depressão bipolar não diferem significativamente daquelas utilizadas na depressão unipolar. A American Psychiatric Association<sup>10</sup> lista como indicações para ECT durante um episódio depressivo:

1. risco de suicídio elevado
2. presença de sintomas psicóticos
3. intolerância ao tratamento farmacológico em pacientes especiais, tais como idosos ou portadores de comorbidades clínicas
4. deterioração física secundária ao quadro depressivo
5. história prévia de boa resposta à ECT em episódios pregressos
6. preferência do paciente

Por sua vez, o Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)<sup>11</sup> considera a ECT como tratamento de terceira linha para a

Depressão Bipolar. Contudo, na presença de sintomas psicóticos, risco de suicídio e deterioração da condição clínica, a técnica passa a ser considerada como tratamento de primeira linha.

### ***Episódios maníacos no transtorno bipolar***

O uso da ECT em episódios maníacos é mais bem documentado do que nos episódios depressivos do TB. O CANMAT<sup>11</sup> considera a técnica como um tratamento de segunda linha para episódios maníacos, a ser utilizado apenas quando opções de primeira linha forem esgotadas. No entanto, seu uso não deve ser considerado apenas como um “último recurso”: pacientes com alto risco de ferir a si mesmos ou aos outros, que necessitam de contenção física frequente e altas doses de sedativos, podem ser encaminhados para ECT no início do tratamento, assim como aqueles que não toleram o uso do carbonato de lítio e outros agentes antimaniacos de primeira linha. <sup>12,13</sup>

A resposta à ECT durante o episódio maníaco é similar àquela observada em episódios depressivos, com taxas de resposta que variam de 72 a 88% e redução de escores médios da Escala de Mania de Young (YMRS) de 37,1 para 8,3.<sup>12,14-17</sup> Além disso, a resposta em episódios maníacos pode ser mais rápida do que nos depressivos, com taxas de remissão acima de 80% após apenas 3,5 aplicações. Ademais, é possível que o uso de eletrodos bifrontais esteja associado à remissão mais rápida dos sintomas. A ECT também mostra bons resultados em casos de mania delirante, uma condição particularmente grave, na qual sintomas maníacos, características catatônicas e delírio coincidem, assim como em episódios com características mistas.<sup>13,18</sup>

### ***Outras indicações***

Pacientes gestantes com transtornos do humor são consideradas potenciais candidatas à ECT, uma vez que o uso de medicamentos psicoativos pode aumentar o risco de complicações e trazer mais prejuízos do que benefícios. Estabilizadores do humor, como o lítio e anticonvulsivantes, são potencialmente teratogênicos, e outros medicamentos podem atravessar a barreira placentária e causar complicações para o recém-nascido. A ECT, por sua vez, é segura em todos os trimestres da gestação, porém deve ser realizada em ambiente hospitalar, a fim de assegurar a integridade do feto. No

terceiro trimestre, recomenda-se que a gestante seja entubada, devido ao maior tempo de esvaziamento gástrico e à restrição à ventilação causada pelo útero. A liberação de oxitocina induzida pela ECT pode estimular contrações uterinas, de forma que, em gestações de risco, é aconselhável a presença de um obstetra durante e após o procedimento, assim como monitoração fetal não invasiva. Contudo, não existe relação entre abortamentos e trabalho de parto prematuro com a ECT.<sup>19</sup>

Outra indicação clássica de ECT é a catatonia, síndrome caracterizada por estupor, negativismo, obediência automática, aumento ou diminuição da psicomotricidade, movimentos repetitivos e rigidez. Embora possua etiologia variada, a condição pode ser observada em transtornos do humor com maior frequência do que em outros quadros. A resposta à ECT costuma ser rápida e efetiva, com remissão do quadro após poucas aplicações.

## **Contraindicações**

Não existem contraindicações absolutas à ECT; no entanto, existem várias contraindicações relativas. Assim, uma avaliação clínica abrangente é necessária para identificar essas condições antes do início do tratamento, bem como propor condutas para contorná-las, visando permitir que as medidas necessárias para garantir a segurança do paciente sejam tomadas. Quaisquer doenças clínicas já conhecidas devem, de preferência, ser adequadamente tratadas antes de se iniciar um curso de ECT, exceto em situações nas quais o risco de procedimento é sobrepujado pela gravidade do quadro psiquiátrico e seus subjacentes.

### ***Doenças cardiovasculares***

Condições cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e arritmias, são comuns na população em geral e podem apresentar-se como um dos principais empecilhos à realização de ECT. No entanto, uma vez tratadas e controladas de modo adequado, essas doenças não tornam um paciente inelegível para o uso da técnica. Existem inúmeros casos relatados de pacientes cardíacos tratados com sucesso, incluindo indivíduos com aneurisma da aorta, isquemia miocárdica aguda recente, doença valvar, trombocitopenia, coagulopatias, portadores de marca-passos, entre outros.



Vale ressaltar que, em pacientes acometidos por infarto agudo do miocárdio e eventos isquêmicos cerebrais, na maioria das vezes é aconselhável adiar o tratamento com ECT por um período de quatro a seis semanas após o evento, a fim de minimizar o risco de complicações.

### ***Doenças respiratórias***

A ECT deve ser evitada em pacientes com infecções agudas do sistema respiratório, uma vez que o procedimento envolve a administração de anestesia geral e de ventilação assistida, de forma que o indivíduo permanece apneico devido à utilização de relaxantes musculares e hipnóticos, o que prejudica a ventilação e a troca gasosa. Ademais, antibióticos da classe das fluoroquinolonas, comumente prescritos para tais casos, podem levar à diminuição do limiar convulsivo e induzir crises convulsivas prolongadas ou crises reentrantes.

Embora pouco tenha sido escrito sobre a segurança da ECT quando administrada em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), é bastante aceito que um agravamento da condição impediria que o indivíduo fosse submetido ao procedimento, novamente em função da apneia e da necessidade de suporte ventilatório. Pacientes que apresentam tal condição devem fazer uso de medicações inalatórias apropriadas horas antes da aplicação de ECT. Além disso, recomenda-se precaução ao usar a técnica em doentes em uso de teofilina, uma vez que esse fármaco também está associado à ocorrência de crises prolongadas e estado de mal epilético.

### ***Uso de medicações psicoativas***

Há uma escassez de informações a respeito do uso concomitante de medicações psicoativas durante o curso de ECT. No entanto, é geralmente seguro administrar antidepressivos e antipsicóticos para pacientes submetidos a um ciclo de ECT. Na verdade, algumas evidências sugerem que essa associação pode trazer melhores resultados do que a ECT em monoterapia.

Entre os antidepressivos, o uso de inibidores da monoaminoxidase levantava objeções no passado, devido ao risco de uma crise hipertensiva após a aplicação de ECT, mas há indícios de que essa associação pode ser

usada com segurança. A venlafaxina pode estar associada a agravamento da perda cognitiva associada à ECT e assistolia pós-ictal.<sup>3,20,21</sup>

Medicamentos de ação anticonvulsivante, incluindo os benzodiazepínicos, aumentam o limiar convulsivo dos pacientes, que necessitam de estímulos mais intensos para desencadear atividade epilética e obter resultados satisfatórios. Em alguns casos, esse limiar pode tornar-se tão elevado que, mesmo utilizando-se a intensidade máxima do aparelho de ECT, é impossível desencadear a crise. Em contrapartida, em alguns casos pode não ser possível suspender tais medicações, em função de quadros neurológicos ou mesmo psiquiátricos, de forma que o médico assistente do paciente e o médico responsável pela administração da ECT devem tentar estabelecer um denominador comum para titular doses de medicamentos e utilizar a menor intensidade de estímulo necessária a fim de promover uma resposta terapêutica adequada. De fato, o uso concomitante de anticonvulsivantes como o valproato de sódio não parece alterar a resposta clínica nem induzir piora dos efeitos adversos sobre a cognição, de forma que alguns autores questionam a necessidade de interromper o uso desse tipo de medicação.

O uso de carbonato de lítio em associação com a ECT permanece controverso. Classicamente, considera-se que tal combinação apresenta um alto risco de neurotoxicidade, predispondo a episódios de confusão e convulsões prolongadas. O mecanismo por trás desse fenômeno não é claro, mas é possível que essa associação leve a uma maior ativação colinérgica. No entanto, estudos recentes mostram que a combinação de lítio e ECT pode ser usada com segurança, especialmente com níveis séricos do fármaco mais baixos.

### ***Hipertensão intracraniana***

O quadro que mais se aproxima de uma contraindicação absoluta para a realização de ECT é a hipertensão intracraniana. Uma convulsão leva a um aumento no metabolismo neuronal, resultando em maior fluxo de sangue cerebral, o que, por sua vez, pode levar a um acréscimo ainda maior da pressão intracraniana, ocasionando herniação da amígdala e, conseqüentemente, parada respiratória – além da possibilidade de convulsões reentrantes e estado de mal epilético. De qualquer forma, é improvável que um paciente sofrendo de hipertensão intracraniana apresente indicações para

ECT, de forma que tal situação é um tanto excepcional. Ainda assim, é possível, em condições especiais, encaminhar um indivíduo com essa condição para ECT, especialmente nos casos em que a mudança de comportamento é secundária a causas orgânicas com má resposta a outros tratamentos mais conservadores, implicando riscos significativos para a integridade do paciente.

## **Efeitos adversos**

Controle de efeitos adversos é atualmente o foco principal da investigação sobre ECT, e em especial o controle dos déficits cognitivos. A taxa de mortalidade associadas à ECT gira em torno de uma morte por 50 mil sessões – inferior, portanto, à de outros procedimentos realizados sob anestesia geral, ou mesmo à mortalidade secundária ao trabalho de parto.

Os distúrbios cognitivos secundários à ECT podem variar de transientes e leves, ou inexistentes, até persistentes e limitantes. Essa questão torna-se particularmente importante quando se considera o uso frequente da técnica em pacientes idosos, uma vez que tal grupo é mais suscetível a distúrbios cognitivos e efeitos colaterais, além de apresentar maior prevalência de condições associadas com o declínio cognitivo, como demências e comprometimento cognitivo leve.

## ***Memória***

Entre as funções cognitivas, a perda de memória é o efeito adverso relatado com mais frequência por pacientes submetidos à ECT. Foi sugerido, no entanto, que a relação entre as medidas objetivas e subjetivas de relatórios de funcionamento da memória é relativamente fraca, o que indica importante componente subjetivo nessas queixas.

A amnésia anterógrada, ou seja, a incapacidade de armazenar novas informações, é uma queixa comum, mas que, apesar de intensa, tende a desaparecer alguns dias depois da última aplicação da ECT. Na maioria dos casos, a memória anterógrada apresenta melhora completa em até um mês após a interrupção do tratamento. A amnésia retrógrada, ou seja, a dificuldade para recuperar informações previamente armazenadas, costuma ser menos intensa e tem um curso benigno, mas pode persistir por um tempo mais longo

que a anterógrada, com duração de até seis meses. Parece haver uma associação entre o posicionamento bitemporal dos eletrodos e amnésia retrógrada mais intensa.

### ***Outras funções cognitivas***

A orientação é outro domínio acometido com frequência em pacientes submetidos à ECT, mas, apesar de intenso, trata-se de um prejuízo autolimitado. A desorientação costuma se manifestar imediatamente após as sessões, e remite por completo em questão de minutos ou horas.<sup>22</sup> No entanto, em idosos, esse déficit pode se prolongar por dias ou, em casos raros, até mesmo semanas. A ECT parece ter pouco impacto sobre outros domínios, como linguagem, funções executivas, habilidades visuoespaciais e atenção.

### **Outros efeitos adversos**

Pacientes submetidos a ECT podem sofrer de uma ampla gama de efeitos colaterais de natureza somática, incluindo cefaleia, náuseas e mialgia. Tais sintomas, no entanto, são muitas vezes benignos e desaparecem espontaneamente após algumas horas. Se necessário, essas queixas podem ser tratadas com analgésicos e antieméticos de forma profilática.

### **Manejo do prejuízo cognitivo**

Diversas estratégias foram concebidas de modo a minimizar os efeitos colaterais da ECT, tais como alteração de parâmetros elétricos, diminuição da frequência de sessões e diferentes posicionamentos de eletrodos. Em relação aos parâmetros elétricos utilizados, o que mais se destaca é a largura de pulso. Acredita-se que o pulso elétrico mais próximo do tempo fisiológico de despolarização da membrana do neurônio, estimada em 0,1 a 0,3 ms, causaria menos efeitos deletérios sobre a cognição do paciente, uma vez que uma menor quantidade de energia seria dissipada durante o período refratário da membrana.

Vários estudos têm demonstrado que os pacientes submetidos à ECT com o chamado pulso ultrabreve, de 0,3 ms, desenvolveram distúrbios cognitivos significativamente menos intensos se comparados àqueles que receberam outras larguras de pulso (variando de 0,5 a 1,0 ms). Em alguns casos, os

pacientes não apresentaram nenhum grau de acometimento cognitivo, de forma que o uso do pulso ultrabreve é considerado a mais eficaz estratégia para minimizar a perda cognitiva. No entanto, há evidências de que esse método possa ser menos eficiente do que larguras maiores de pulso, sendo necessárias mais aplicações para se atingir os resultados observados com os métodos-padrão. Assim, pode ser aconselhável restringir seu uso para pacientes com alto risco de comprometimento cognitivo.

Outra estratégia utilizada para minimizar os déficits cognitivos é a escolha adequada de posicionamento de eletrodos. Os três métodos principais – bitemporal, unilateral direito e bifrontal – mostram eficácia semelhante, com uma ligeira vantagem para o posicionamento bitemporal, por conta de sua rapidez de resposta. No entanto, ele também está associado a prejuízos cognitivos mais intensos. O posicionamento unilateral direito é uma alternativa válida quando a perda de memória é uma preocupação, pois apresenta um perfil de efeitos colaterais mais benigno. Eletrodos bifrontais também foram propostos como uma opção com possivelmente menos efeitos colaterais, mas os resultados até agora têm sido mistos: um grande estudo comparando os três posicionamentos não demonstrou nenhuma vantagem para seu uso.

A dose elétrica é outro fator a ser considerado. O grau de comprometimento cognitivo não parece estar diretamente relacionado com a intensidade do estímulo em si, mas com a relação da dose elétrica acima com o limiar convulsivo. A estimulação marcadamente acima do limiar associada a maior eficácia o posicionamento de eletrodos unilateral direito e com maior velocidade de resposta tanto com eletrodos bitemporais quanto unilaterais, mas também está associada a prejuízos cognitivos mais severos. Portanto, o ajuste da dose elétrica, preferencialmente por meio da titulação de carga, é uma ferramenta importante para minimizar futuros prejuízos cognitivos. A frequência com que o paciente é submetido a aplicações de ECT também tem um impacto sobre suas funções cognitivas. Durante a fase inicial do tratamento, é recomendado que o paciente seja submetido a duas ou três sessões por semana para acelerar a resposta. No entanto, a proximidade das aplicações também tende a ter um efeito cumulativo sobre os déficits cognitivos, uma vez que o tempo entre cada tratamento pode não ser suficiente para a remissão completa o que claros estes efeitos adversos. Assim,

é possível aumentar o tempo entre cada aplicação a fim de evitar a perda cognitiva.

## CONVULSOTERAPIA MAGNÉTICA

A *magnetic seizure therapy* (MST, em tradução livre, convulsoterapia magnética ou “magnetoconvulsoterapia”) é uma modalidade terapêutica recentemente introduzida, ainda em caráter experimental, proposta como opção de tratamento para transtornos do humor refratários. Demonstrada em animais em 2001 e utilizada pela primeira vez em humanos pouco depois, a MST surge como uma alternativa à ECT. Seu mecanismo de ação ainda não está completamente esclarecido, mas, assim como a ECT, está associado à indução de uma crise convulsiva tônico-clônica generalizada, porém desencadeada por estímulo magnético sobre o crânio.

A MST se desenvolveu a partir da estimulação magnética transcraniana (EMT). Em 1985, demonstrou-se que era possível estimular de forma não invasiva áreas específicas do córtex cerebral com a EMT. Diferentemente da ECT, a EMT permitia a estimulação do córtex de forma mais seletiva, uma vez que os pulsos magnéticos atravessam o escalpo e a calota craniana sem resistência, levando à despolarização de neurônios de áreas selecionadas, enquanto, na ECT, a corrente elétrica é desviada pela impedância elevada da caixa craniana, difundindo-se pelo córtex e por regiões subcorticais.<sup>23</sup>

Assim como acontece com a ECT, sabe-se que a EMT pode induzir crises convulsivas. Esse fenômeno, inicialmente, foi considerado acidental, mas passou a ser estudada a hipótese de que crises convulsivas desencadeadas de forma mais precisa e focal por meio de estimulação magnética poderia levar a menos efeitos adversos do que àquelas induzidas pela ECT, porém mantendo sua capacidade terapêutica. Estudos pré-clínicos indicavam que a indução de crises por estimulação magnética poderia apresentar menos perdas cognitivas em comparação àquelas desencadeadas por corrente elétrica.

Os estudos em humanos tiveram início em 2000, já sob a alcunha de MST.<sup>24</sup> Os primeiros estudos randomizados foram feitos em 2006, com resultados positivos em relação à preservação cognitiva, no entanto insatisfatórios em relação à eficácia. Isso podia ser explicado, em parte, pela baixa intensidade do estímulo utilizada. Então, foram desenvolvidos aparelhos de MST de maior potência, utilizando frequências de até 100 Hz, técnica que passou a ser

conhecida como *high-dose magnetic seizure therapy* (HD-MST). Resultados iniciais sugeriram um perfil benigno de efeitos colaterais cognitivos em relação à ECT. Em 2011, foi realizado o primeiro estudo que permitiu comparar de forma metodologicamente mais adequada a eficácia da ECT à da HD-MST, utilizando os mencionados aparelhos de maior potência. Vinte pacientes com transtorno depressivo resistente ao tratamento foram divididos em dois grupos, um submetido a ECT, o outro a MST. O segundo grupo apresentou taxa de resposta comparável à do primeiro, porém seu desempenho nas provas cognitivas foi superior. Um trabalho subsequente, publicado em 2013, não observou quaisquer perdas cognitivas após um ciclo de MST, embora seus resultados clínicos ainda não fossem compatíveis com aqueles esperados da ECT.<sup>25</sup>

Atualmente, a maioria das pesquisas sobre MST foca em episódios depressivos na depressão unipolar. Apenas um trabalho avaliou o efeito dessa técnica sobre um único paciente com TB em episódio depressivo, sendo os outros parte de uma amostra de casos de depressão unipolar.<sup>24,26</sup>

Considerando a alta incidência de episódios depressivos nos pacientes bipolares e suas dificuldades de resolução, é possível afirmar que a MST deveria ser explorada como ferramenta terapêutica nessa população. Além disso, uma vez que disfunções cognitivas podem estar presentes mesmo em pacientes bipolares eutímicos e que estas têm importantes repercussões no quadro clínico desses indivíduos, alternativas terapêuticas que preservem as funções cognitivas merecem ser investigadas.

## **ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA**

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) usa um forte (> 2 Tesla) campo magnético focal, não invasivo, sobre os neurônios corticais, por meio da utilização de uma bobina posicionada sobre o couro cabeludo do paciente. Ao contrário da ECT, a EMTr não exige a administração de anestesia e não tem como objetivo produzir convulsão para obter seus efeitos terapêuticos. Sua aplicação, no entanto, pode produzir mudanças duradouras na excitabilidade cortical cerebral. A frequência de estimulação determina seus efeitos, sendo a EMTr de baixa frequência (< 5 Hz) inibitória sob a ativação neuronal e sobre a excitabilidade cortical, enquanto a de alta fre-

quência (> 5 Hz) é excitatória, o que deflagra potenciais de ação nos axônios sob alcance do campo elétrico, além de aumento na excitabilidade cortical.<sup>27</sup>

Apesar de aprovada para o tratamento clínico de diversos transtornos psiquiátricos em países como Brasil, Canadá e Estados Unidos, os mecanismos de ação da EMTr não são totalmente conhecidos.<sup>28</sup> Existem, entretanto, estudos de neuroimagem, excitabilidade cortical e marcadores biológicos (BDNF, TNF- $\alpha$ , interleucinas, etc.) que apontam para a possibilidade de neuroplasticidade via potenciação de longo prazo (LTP) e inibição de longo prazo (LTD).<sup>29</sup>

O tratamento para o episódio depressivo agudo normalmente envolve 10 a 30 sessões de tratamento, cada uma com 15 a 45 minutos de duração, administradas uma vez por dia, cinco dias por semana, em regime de ambulatorio. Estimulação de alta frequência sobre o córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo é o protocolo típico para os pacientes com transtorno depressivo maior, com base na evidência de estudos de neuroimagem que apontam uma hipoatividade nessa região cerebral em pessoas com essa condição.<sup>30</sup> A EMTr mostrou-se mais eficaz que o tratamento simulado para transtorno depressivo maior em várias metanálises e em ensaios clínicos controlados. Por exemplo, Lam e colaboradores<sup>31</sup> avaliaram a eficácia da EMTr para depressão resistente ao tratamento. Os autores revisaram 24 estudos (n = 1.092 pacientes), observando que as taxas de resposta e de remissão foram de 25 e 17%, e 9 e 6% para EMTr ativa e placebo, respectivamente. Os autores também ressaltaram que desistências e taxas de eventos adversos foram baixas. Berlim e colaboradores<sup>32-35</sup> realizaram, nos últimos anos, diversas revisões e metanálises nas quais avaliaram, por exemplo, a eficácia da EMTr bilateral em relação ao placebo e à unilateral; o aumento de resposta quando há associação com antidepressivo; e a taxa de remissão no transtorno depressivo maior. Os resultados indicam superioridade da estimulação bilateral em relação ao placebo, mas não à unilateral, aumento do efeito quando utilizados associados antidepressivo e EMTr de alta frequência, além de taxas de resposta e remissão de 29,3 e 18,8% (sham: 10 e 5%), respectivamente.<sup>32-34</sup>

Apesar de ainda pouco explorados, os principais preditores de resposta clínica para EMTr parecem ser idade e refratariedade a tratamentos antidepressivos, sendo que maior idade e maior número de tratamentos falhos



predizem má resposta clínica na depressão unipolar e maior número de tratamentos falhos na depressão bipolar.<sup>35</sup>

## **EMTr no transtorno bipolar**

O racional fisiopatológico no uso da EMTr para depressão bipolar é o mesmo da unipolar. Por exemplo, estudos com animais mostram que a EMT está relacionada a aumento de liberação prosencefálica de serotonina e modulação da função de seu receptor.<sup>36</sup> Em humanos, há aumento na liberação de TSH em indivíduos deprimidos estimulados com EMTr de 10 Hz no córtex DLPF esquerdo quando comparados àqueles que receberam estimulação simulada. A normalização do teste de supressão com dexametasona, alterado em pacientes deprimidos, também foi relatada após uso de EMTr. Em uma abordagem anatomofuncional, entende-se que a depressão é uma condição com hipoatividade pré-frontal, mais acentuada à esquerda, e, por isso, utiliza-se EMTr de alta frequência sobre essa área ou, alternativamente, EMTr de baixa frequência sobre o córtex pré-frontal direito (que promoveria a estimulação transcalosa do córtex pré-frontal esquerdo e restauraria o “desbalanço” inter-hemisférico observado na depressão). Os poucos estudos clínicos com EMT no TB procuraram utilizar esse modelo, sendo realizados os mesmos protocolos de estimulação de depressão unipolar. Já naqueles que abordaram a mania, foi feita a intervenção contrária, ou seja, EMTr de baixa frequência sobre o córtex pré-frontal esquerdo ou de alta frequência sobre o córtex pré-frontal direito.

## **EMTr no episódio (hipo)maníaco do transtorno bipolar**

Foram publicados, até o momento, cinco ensaios clínicos utilizando a EMTr. Todos esses estudos têm em comum o tamanho pequeno da amostra e o uso concomitante de estabilizadores do humor. Além disso, a maioria deles foi aberta, havendo apenas dois estudos randomizados e controlados por estimulação simulada. Portanto, os trabalhos realizados até o momento apresentam baixa qualidade metodológica e foram essencialmente exploratórios.

O primeiro deles foi realizado em 1998, por Grisaru e colaboradores.<sup>37</sup> Nesse estudo “parcialmente” duplo-cego (a pesquisa teve uma fase inicial não

cegada), com estimulação de 20 Hz (sequências de dois segundos de duração, 20 sequências por dia, por 10 dias seguidos), 16 pacientes em mania foram randomizados para receber estimulação no córtex pré-frontal direito ou esquerdo, sendo que a estimulação à direita foi mais efetiva em diminuir os sintomas maníacos (embora a estimulação à esquerda também tenha sido eficaz). Alguns anos depois, o mesmo grupo fez um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por estimulação simulada, com pacientes em mania. Os resultados não mostraram diferença entre grupos.

Em 2004, foram publicados dois estudos abertos que utilizaram estimulação de alta frequência no córtex pré-frontal direito, um em oito pacientes em mania e o outro em nove, com resultados favoráveis para essa modalidade de intervenção.

Em 2009, Prahraj e colaboradores,<sup>38</sup> em um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, estudaram a eficácia da EMTr em alta frequência (20 Hz, 110% do limiar motor, 20 sequências, 10 segundos de intervalo entre as sequências) no córtex pré-frontal dorsolateral direito de 41 pacientes em mania. Houve 72% de redução dos sintomas maníacos no grupo de estimulação ativa, contra 43% no grupo-controle, a qual foi estatisticamente significativa.

## **EMTr na depressão unipolar**

Embora o uso da EMTr no tratamento clínico da depressão unipolar esteja sedimentado, com níveis de evidência A e B para estimulações à esquerda e à direita,<sup>28</sup> sua utilização como ferramenta terapêutica na depressão bipolar ainda é pouco estabelecida. A maioria dos estudos com EMTr na depressão bipolar inclui populações mistas, unipolares e bipolares, sem comparação entre os resultados finais de cada uma das patologias. A eficácia da técnica, até o momento, foi testada em poucos estudos, com pequenas amostras. Na depressão bipolar resistente ao tratamento, os pacientes comumente fazem uso de diversas medicações, o que implica inúmeros efeitos adversos, risco aumentado de interações medicamentosas perigosas e, portanto, maior probabilidade abandono precoce do tratamento. Nesse contexto, a EMTr surge como uma vantajosa ferramenta adjuvante.

O primeiro ensaio clínico relevante sobre depressão bipolar foi realizado com 20 pacientes, alocados aleatoriamente para EMTr ativos ou placebo, com

resultados que favorecem o grupo ativo. No entanto, um estudo semelhante, com o mesmo projeto, não conseguiu demonstrar os efeitos da EMTr sobre os sintomas depressivos em pacientes bipolares.<sup>39</sup>

Nahas e colaboradores,<sup>40</sup> em um estudo que utilizou esse mesmo desenho em 23 pacientes, não demonstrou eficácia da técnica. O trabalho também utilizou escalas para avaliação de mania e não mostrou indução maníaca nos sujeitos. Tamas e colaboradores<sup>41</sup> realizou um pequeno estudo com cinco pacientes diagnosticados com TB tipo I que estavam em episódio de depressão, com humor estabilizado sem uso de antidepressivos, mas com a manutenção de outros medicamentos, tais como lítio, risperidona, valproato, entre outros. O estudo teve baixo rigor metodológico, porém foram demonstrados resultados positivos após seis semanas de seguimento. Não houve indução de mania.

Um estudo recente, aberto, envolveu 11 participantes com depressão bipolar resistentes ao tratamento. Os autores encontraram melhora dos sintomas depressivos com a EMTr de baixa frequência sobre o córtex DLPF direito. O mesmo grupo também informou que a remissão imediata (ou seja, a resposta clínica ideal para o tratamento da depressão bipolar EMTr) previu benefícios sustentados para um seguimento de um ano de duração.<sup>42</sup>

Dell'Osso e colaboradores<sup>42</sup> examinaram 11 pacientes resistentes a tratamento medicamentoso com TB tipo I ou II durante episódio depressivo. Nesse estudo aberto, utilizou-se EMTr de baixa frequência no córtex DLPF direito durante três semanas. Observou-se que a técnica foi efetiva e bem tolerada pelos sujeitos.

Em relação à segurança da técnica nesse perfil de pacientes, um dos mais “temidos” efeitos adversos é a possibilidade de virada maníaca. Entretanto, uma revisão sistemática conduzida por Xia e colaboradores<sup>43</sup> constatou que apenas 10 de 53 estudos controlados com placebo de EMT na depressão abordaram esse tema. A taxa de virada maníaca nos grupos ativos foi de 0,84%, enquanto nos grupos *sham* foi de 0,73%, não havendo diferença estatisticamente significativa.

## **ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA PROFUNDA**

A estimulação magnética transcraniana profunda (EMTp) é uma técnica de neuromodulação que utiliza o princípio de indução de um campo elétrico por meio de um campo magnético, assim como a EMTr. Para tanto, a EMTp se utiliza de diversos tipos de bobina, sendo a bobina em H (*H-coil*) a mais estudada e com eficácia e segurança mais bem estabelecidos.<sup>44</sup> A bobina em figura de oito, usada na EMTr, produz um campo magnético que pode alcançar até 2,5 a 3 cm, enquanto aquela em H chega a 6 cm de profundidade, contados a partir do couro cabeludo. Por isso, essa modalidade de neuromodulação pode estimular regiões cerebrais mais profundas, não apenas camadas corticais.

Atualmente, a EMTp tem sido testada no manejo de depressão unipolar resistente ao tratamento, alucinações auditivas e sintomas negativos na esquizofrenia e na depressão bipolar.<sup>45</sup> Apesar de algumas limitações (amostra pequena, uso concomitante de medicações e ausência de grupo controlado por placebo), um estudo conduzido por Harel e colaboradores,<sup>46</sup> com 19 pacientes diagnosticados com depressão bipolar, 63,2% (12/19) alcançaram resposta, enquanto 52,6% (10/19) remeteram. Um estudo em andamento, conduzido por Brunoni e colaboradores,<sup>47</sup> com desenho duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, tem como objetivo principal avaliar as taxas de resposta e de remissão de pacientes com depressão bipolar.

## **ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA**

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma nova intervenção terapêutica que vem apresentando um rápido desenvolvimento nos últimos anos, parecendo ser uma técnica promissora na terapêutica de várias condições neuropsiquiátricas. A técnica consiste em aplicar uma corrente elétrica contínua de baixa intensidade no cérebro via eletrodos implantados no escalpe. Foi demonstrado que, utilizando-se doses, eletrodos e equipamentos adequados, uma quantidade significativa de corrente elétrica atinge as redes neuronais, levando à neuromodulação.<sup>48</sup> O protocolo mais padronizado da técnica utiliza dois eletrodos de superfície – um servindo de cátodo e outro de ânodo. O ânodo é normalmente aplicado sobre a área do cérebro que se deseja estimular, e o cátodo é posto ou no hemisfério oposto ou em uma solução salina. Aplica-se, então, uma corrente elétrica de 1 a 2

mA por 20 minutos.<sup>49</sup> Acredita-se que o ânodo exerça um efeito excitatório sobre a região aplicada, por despolarizar os neurônios, enquanto o cátodo exerceria um efeito inibitório por hiperpolarizar os neurônios dessa região. Alguns estudos translacionais já demonstraram a utilidade clínica desse método, por exemplo, em diminuir a fissura por cigarro, melhorar o desempenho cognitivo de idosos com doença de Alzheimer e diminuir a dor em pacientes com fibromialgia.

A estimulação por corrente contínua em pacientes psiquiátricos foi estudada na década de 1970, porém foi progressivamente abandonada com o surgimento de novos psicofármacos. Hoje, ensaios clínicos fase II têm demonstrado que a técnica pode ser um tratamento eficaz para o transtorno depressivo maior.

A ETCC foi relativamente bem avaliada nos últimos anos como uma técnica para a depressão unipolar, com cerca de 10 estudos abertos e 7 ensaios clínicos randomizados investigando sua eficácia. Estudos mais recentes, com amostras maiores, conduzidos por Loo e colaboradores<sup>50</sup> (n = 64) e Brunoni e colaboradores<sup>51</sup> (n = 120), revelaram resultados positivos para o tratamento da depressão unipolar. Esse mesmo grupo está realizando um ensaio clínico de não inferioridade, duplo-cego e placebo-controlado, em que 240 pacientes com transtorno depressivo maior serão randomizados, em uma proporção 3:3:2, para receber ETCC ativa e pílula placebo; ETCC simulada e escitalopram 20 mg/dia ou ETCC simulada e placebo, durante 10 semanas. O objetivo principal desse ensaio é demonstrar a não inferioridade da ETCC em relação ao escitalopram 20 mg/dia.<sup>47</sup>

Duas metanálises recentes chegaram a resultados contrastantes. Enquanto aquela realizada por Kalu e colaboradores<sup>52</sup> encontrou melhora dos sintomas depressivos no grupo de tratamento ativo em comparação à ETCC simulada, Berlim e colaboradores<sup>32</sup> não encontraram diferenças significativas entre as taxas de resposta ativa *versus* ETCC placebo. É importante ressaltar que essas metanálises consideraram resultados distintos. O grupo de Kalu considerou o tamanho do efeito com base nos escores de classificação de depressão, enquanto o de Berlim focou em resposta e taxas de remissão. Uma recente metanálise analisou sete estudos randomizados, placebo-controlados, para depressão (n = 259). Apesar de a maioria desses estudos envolver amostras relativamente pequenas, todos os resultados foram significativamente superiores para ETCC em comparação a placebo.<sup>53</sup>

## ETCC no transtorno bipolar

O uso da ETCC na depressão bipolar, em contrapartida, foi pouco investigado, com apenas um estudo aberto comparando a eficácia da ETCC em pacientes deprimidos unipolares *versus* bipolares, o qual mostrou igual eficácia da técnica para as duas condições. Loo e colaboradores,<sup>50</sup> em um estudo aberto de três semanas, encontrou resultado estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) para o grupo ativo *versus sham*. Outro estudo aberto avaliou uma amostra de pacientes unipolares e bipolares durante três meses; entretanto, não houve comparação entre os resultados dos dois diagnósticos, sendo os benefícios finais sobre os sintomas depressivos avaliados para a amostra inteira.<sup>54,55</sup>

A ETCC tem sido relatada como uma possível indutora de virada maníaca quando usada em pacientes.<sup>50,56</sup> Todavia, a administração dessa técnica combinada com psicofármacos tem sido usada em sintomas agudos de mania, como descrito no relato de caso de Schestatsky e colaboradores.<sup>57</sup>

Recentemente, Pereira Junior BS e colaboradores realizaram um estudo-piloto, duplo-cego, com cinco pacientes com depressão bipolar (os participantes foram avaliados por entrevistadores de outro estudo duplo-cego), todos os quais eram ativos. A taxa de resposta foi de 40% (dois pacientes), e a de remissão, de 20% (um paciente). A taxa média de melhora foi 30%, semelhante à maioria dos estudos com ETCC na depressão unipolar. A pequena quantidade de pacientes e a ausência de controle com placebo foram importantes limitações dessa pesquisa.<sup>58</sup>

Estudos adicionais sobre o tratamento de indivíduos bipolares são necessários, vista a escassez de dados na literatura atual abordando pacientes em quaisquer fases da patologia, mania ou depressão.

## REFERÊNCIAS

1. Abrams R. Electroconvulsive therapy. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2002.
2. Ottosson JO. Experimental studies of the mode of action of electroconvulsive therapy. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1960;35(145):1-141.
3. Sackeim HA, Dillingham EM, Prudic J, Cooper T, McCall WV, Rosenquist P, et al. Effect of concomitant pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: short-term efficacy and adverse effects. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(7):729-37.



4. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53(8):649-59.
5. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9360):799-808.
6. Kellner CH, Knapp R, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, Cullum M, et al. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *Br J Psychiatry*. 2010;196(3):226-34.
7. Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2012;14(2):146-50.
8. Medda P, Perugi G, Zanello S, Ciuffa M, Cassano GB. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *J Affect Disord*. 2009;118(1-3):55-9.
9. Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, Auestad BH, Bergsholm P, Malt UF, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *Am J Psychiatry*. 2015;172(1):41-51.
10. American Psychiatric Association, Committee on Electroconvulsive Therapy. The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging (a task force report of the American Psychiatric Association). 2nd ed. Washington: American Psychiatric Association; 2001.
11. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):1-44.
12. Mohan TS, Tharyan P, Alexander J, Raveendran NS. Effects of stimulus intensity on the efficacy and safety of twice-weekly, bilateral electroconvulsive therapy (ECT) combined with antipsychotics in acute mania: a randomised controlled trial. *Bipolar Disord*. 2009;11(2):126-34.
13. Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*. 2007;12(4):331-59.
14. Hiremani RM, Thirthalli J, Tharayil BS, Gangadhar BN. Double-blind randomized controlled study comparing short-term efficacy of bifrontal and bitemporal electroconvulsive therapy in acute mania. *Bipolar Disord*. 2008;10(6):701-7.
15. Barekatin M, Jahangard L, Haghighi M, Ranjkesh F. Bifrontal versus bitemporal electroconvulsive therapy in severe manic patients. *J ECT*. 2008;24(3):199-202.
16. Rezaei F, Nasser K, Esfandiari GR, Sadeghi SM, Fathie M, Gharibi F. Remifentanyl added to propofol for induction of anesthesia can reduce reorientation time after electroconvulsive therapy in patients with severe mania. *J ECT*. 2012;28(2):124-7.
17. Haghighi M, Bajoghli H, Bigdelou G, Jahangard L, Holsboer-Trachsler E, Brand S. Assessment of cognitive impairments and seizure characteristics in electroconvulsive therapy with and without sodium valproate in manic patients. *Neuropsychobiology*. 2013;67(1):14-24.
18. Fink M. Delirious mania. *Bipolar Disord*. 1999;1(1):54-60.
19. Bozkurt A, Karlidere T, Isintas M, Ozmenler NK, Ozsahin A, Yanarates O. Acute and maintenance electroconvulsive therapy for treatment of psychotic depression in a pregnant patient. *J ECT*. 2007;23(3):185-7.
20. Sackeim HA, Dillingham EM, Prudic J, Cooper T, McCall WV, Rosenquist P, et al. Effect of concomitant pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: short-term efficacy and adverse effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):729-37.
21. Kranaster L, Janke C, Hausner L, Frölich L, Sartorius A. Venlafaxin-associated post-ictal asystole

- during electroconvulsive therapy. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(3):122-4.
22. Ingram A, Saling MM, Schweitzer I. Cognitive side effects of brief pulse electroconvulsive therapy: a review. *J ECT*. 2008;24(1):3-9.
  23. Lisanby S. Update on magnetic seizure therapy: a novel form of convulsive therapy. *J ECT*. 2002; 18(4):182-8.
  24. Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, Sackeim HA. Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacol*. 2003;28(10):1852-65.
  25. Fitzgerald PB, Hoy KE, Herring SE, Clinton AM, Downey G, Daskalakis ZJ. Pilot study of the clinical and cognitive effects of high-frequency magnetic seizure therapy in major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2013;30(2):129-36.
  26. Kayser S, Bewernick BH, Hurlmann R, Soehle M, Schlaepfer TE. Comparable seizure characteristics in magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy for major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(11):1541-50.
  27. Daskalakis ZJ, Levinson AJ, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a review. *Can J Psychiatry*. 2008;53(9):555-66.
  28. Lefaucheur JP, Andreobadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. 2014;125(11):2150-206.
  29. Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul*. 2010;3(2):95-118.
  30. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007;62(11):1208-16.
  31. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2008;53(9):621-31.
  32. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(2):e122-9.
  33. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychol Med*. 2013;43(11):2245-54.
  34. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Efficacy and acceptability of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Depress Anxiety*. 2013;30(7):614-23.
  35. George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am J Psychiatry*. 2011;168(4):356-64.
  36. Gur E, Lerer B, Dremencov E, Newman ME. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation induces subsensitivity of presynaptic serotonergic autoreceptor activity in rat brain. *Neuroreport*. 2000;11(13):2925-9.
  37. Grisaru N, Amir M, Cohen H, Kaplan Z. Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry*. 1998;44(1):52-5.
  38. Praharaj SK, Ram D, Arora M. Efficacy of high frequency (rapid) suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in bipolar mania: a randomized sham controlled study. *J Affect Disord*. 2009;117(3):146-50.



39. Dolberg OT, Dannon PN, Schreiber S, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in patients with bipolar depression: a double blind, controlled study. *Bipolar Disord.* 2002;4 Suppl 1:94-5.
40. Nahas Z, Kozel FA, Li X, Anderson B, George MS. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy. *Bipolar Disord.* 2003;5(1):40-7.
41. Tamas RL, Menkes D, El-Mallakh RS. Stimulating research: a prospective, randomized, double-blind, sham-controlled study of slow transcranial magnetic stimulation in depressed bipolar patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007;19(2):198-9.
42. Dell'Osso B, Mundo E, D'Urso N, Pozzoli S, Buoli M, Ciabatti M, et al. Augmentative repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in drug-resistant bipolar depression. *Bipolar Disord.* 2009;11(1):76-81.
43. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(1):119-30.
44. Bersani FS, Minichino A, Enticott PG, Mazzarini L, Khan N, Antonacci G, et al. Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review. *Eur Psychiatry.* 2013;28(1):30-9.
45. Mally J, editor. Repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment and rehabilitation of central nervous disease. Bupapest: Eurobridge Co; 2009.
46. Harel EV, Rabany L, Deutsch L, Bloch Y, Zangen A, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant major depressive disorder: an 18-week continuation safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry.* 2014;15(4):298-306.
47. Brunoni AR, Sampaio B Jr, Moffa AH, Borriero L, Nogueira BS, Aparício LV, et al. The escitalopram vs. electric current therapy to treat depression clinical study (ELECT-TDCS): rationale and study design of a non-inferiority, triple-arm, placebo-controlled clinical trial. *Sao Paulo Med J.* 2015;133(3):252-63.
48. Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W. Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. *Neuropsychologia.* 2003;41(13):1802-7.
49. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(2):249-54.
50. Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2012;200(1):52-9.
51. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao TA, Oliveira AC, Goulart AC, et al. The sertraline versus electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(4):383-91.
52. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2012;42(9):1791-800.
53. Shiozawa P, Fregni F, Bensenor IM, Lotufo PA, Berlim MT, Daskalakis JZ, et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(9):1443-52.
54. Dell'osso B, Zanoni S, Ferrucci R, Vergari M, Castellano F, D'Urso N, et al. Transcranial direct current stimulation for the outpatient treatment of poor-responder depressed patients. *Eur Psychiatry.* 2012;27(7):513-7.
55. Dell'Osso B, Dobrea C, Arici C, Benatti B, Ferrucci R, Vergari M, et al. Augmentative transcranial direct current stimulation (tDCS) in poor responder depressed patients: a follow-up study. *CNS Spectr.* 2014;19(4):347-54.

56. Galvez V, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Sachdev P, Loo CK. Hypomania induction in a patient with bipolar II disorder by transcranial direct current stimulation (tDCS). *J ECT*. 2011;27(3):256-8.
57. Schestatsky P, Janovik N, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Schestatsky S, Shiozawa P, et al. Rapid therapeutic response to anodal tDCS of right dorsolateral prefrontal cortex in acute mania. *Brain Stimul*. 2013;6(4):701-3.
58. Pereira Junior BS, Tortella G, Lafer B, Nunes P, Bensenor IM, Lotufo PA, et al. The Bipolar Depression Electrical Treatment Trial (BETTER): design, rationale, and objectives of a randomized, sham-controlled trial and data from the pilot study phase. *Neural Plast*. 2015;2015:684025.

**16**



# Tratamento psicoterápico do transtorno bipolar

**Fernando Silva Neves**  
**Isabela Maria Magalhães Lima**  
**Leandro F. Malloy-Diniz**

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, observou-se uma tendência crescente no uso de intervenções psicoterápicas (psicossociais) no tratamento do transtorno bipolar (TB). O termo *psicoterapia* engloba todas as técnicas de comunicação verbal ou não verbal utilizadas no tratamento de transtornos psiquiátricos ou perturbações emocionais. <sup>1</sup> Uma recente consulta no banco de dados do PUBMED com os descritores “*psychotherapy*” [Mesh] AND “*bipolar disorder*” [Mesh] retornou 1.442 artigos, dos quais 747 (50%) foram publicados nos últimos 10 anos.<sup>1</sup> Também se observou um aumento do número de publicações acerca do TB em geral, mas em magnitude significativamente menor. Algumas hipóteses têm sido levantadas para explicar esse súbito e crescente interesse, como mudanças de paradigma (modelo “biomédico” para “biopsicossocial”), maior participação de profissionais não psiquiatras no tratamento do transtorno, ampliação do enfoque terapêutico (controle dos sintomas acrescido de estratégias de recuperação da capacidade funcional), baixa eficácia dos tratamentos farmacológicos (especialmente nas fases depressivas e de manutenção),

evidências indicando que os pacientes têm poucos conhecimentos acerca do TB, maior preocupação no controle dos sintomas subsindrômicos e, por fim, a adoção de critérios diagnósticos menos restritivos. O TB tipo II (diagnóstico introduzido no DSM-IV)<sup>2</sup> tem mais indicações para intervenções psicoterápicas em função da menor gravidade dos estados de elevação do humor e da maior preponderância de quadros depressivos.

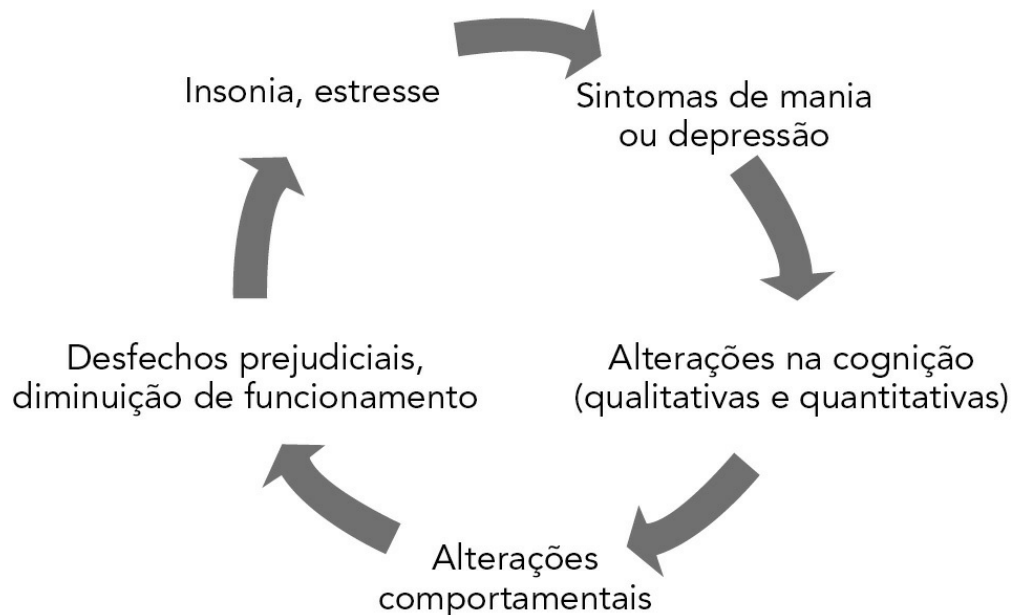
A crescente popularidade dos diagnósticos com perspectiva (multi) dimensional em detrimento (parcial ou total) dos modelos categoriais ampliou de modo significativo o “panorama” de manifestações patológicas associadas ao TB. Associados aos chamados elementos psicopatológicos fundamentais (elevação de humor – aumento da energia ou humor irritável), frequentemente observam-se quadros psicopatológicos que pioram o prognóstico da doença. Entre estes, destacam-se as alterações de processamento cognitivo e a instabilidade afetiva.

Tais alterações são transnosográficas, mas mais comuns em pacientes com diagnóstico de TB. Estudos de endofenótipos sugerem que esses sintomas sejam independentes das oscilações de humor, pois permanecem durante os estados de eutimia e são mais frequentes em familiares de bipolares não afetados pela doença. Além de aumentar a vulnerabilidade do indivíduo a oscilações humor, sugere-se que as alterações no processamento cognitivo e a instabilidade afetiva seriam os principais preditores de mal prognóstico do TB: maior risco de suicídio, baixa aderência ao tratamento, altas taxas de absenteísmo e desemprego, elevada incidência de divórcio, risco aumentando de envolvimento em litígios judiciais e piora geral da qualidade de vida medida por instrumentos validados.

Esses indicadores de desfecho negativo dificilmente seriam explicados apenas pelas alterações de humor e/ou por suas hipotéticas sequelas. A entrevista psiquiátrica tradicional, baseada na fenomenologia e no autorrelato dos pacientes, estabelece um panorama mórbido geral. A investigação neuropsicológica e a aplicação de escalas de avaliação específicas (discutidos em capítulo à parte) fundamentam a elaboração do plano de tratamento psicoterápico específico para cada paciente. O objetivo deste capítulo é discorrer acerca dos tratamentos psicoterápicos no TB: terapia cognitivo-comportamental (TCC), psicoeducação, terapia dos ritmos sociais, terapia focada nos familiares e tratamentos realizados pela internet.

## **PSICOTERAPIAS NO TRANSTORNO BIPOLAR: A PERSPECTIVA DAS NEUROCIÊNCIAS**

O TB é considerado um transtorno do humor desde os primórdios da psiquiatria. Seu diagnóstico é formalizado ao se constatarem elevações graves de humor (mania e hipomania), ainda que as manifestações do humor mais frequentes sejam os quadros depressivos graves e subsindrômicos. Mais recentemente, estudos neuropsicológicos evidenciaram alterações em vários domínios cognitivos que costumam flutuar em consonância com as oscilações de humor, mas que permanecem deficitários na ausência destes. A deficiência cognitiva, especialmente a disfunção executiva, prejudica a execução de tarefas complexas.<sup>3</sup> A combinação da vulnerabilidade do humor com a condição cognitiva deficitária predispõe os pacientes a um terceiro elemento mórbido: a instabilidade afetiva. Esta é definida como reações emocionais intensas, inapropriadas e duradouras que ocorrem em resposta a eventos estressores. A instabilidade afetiva pode desencadear tentativas de suicídio, agressividade, promiscuidade e comprar compulsivo, que acabam por repercutir negativamente na esfera familiar do paciente (divórcio, endividamento e desemprego). A deterioração dos vínculos afetivos acarreta sensação de desamparo, ansiedade, insônia e, por fim, aumenta o risco de novos episódios graves de humor.<sup>4</sup> A disfuncionalidade desse ciclo (Fig. 16.1) envolve comportamentos, percepções e dificuldade para autorregulação e controle cognitivo. A intervenção psicossocial pode ser útil em todas as etapas desse modelo cíclico, pois provê correção de comportamentos disfuncionais, informações acerca da doença e reabilitação neuropsicológica para melhora na capacidade executiva global.



**Figura 16.1**

**Modelo cíclico da trajetória do transtorno bipolar.**

Fonte: Adaptada de Basco e Rush.<sup>9</sup>

No entanto, as intervenções psicossociais são menos eficazes com a progressão da doença, na medida em que os episódios de humor se tornam cada vez mais espontâneos, ou seja, não são precedidos de estressores psicossociais. Assim, ainda que concorra para melhora da qualidade de vida em vários parâmetros, as intervenções psicossociais não reduzem a probabilidade de ocorrência de novos episódios de humor.<sup>5</sup>

A mudança de padrões disfuncionais de comportamento é o componente nuclear das intervenções psicoterápicas em geral, e vários fatores podem dificultar a consistência das mudanças no longo prazo. Diante disso, Prochaska e colaboradores<sup>6</sup> sugerem a inclusão da recaída como parte do modelo de prontidão para mudança. A necessidade de incluir a recaída como parte previsível de um modelo de fases para mudança indica o quão consistentemente ocorre o retorno a um modo disfuncional de processar e gerar respostas, mesmo quando os prejuízos associados ao padrão disfuncional são evidentes. Os aspectos que contribuem para o processamento disfuncional são multifatoriais, englobando fatores genéticos e estressores ambientais (Fig. 16.1). A consciência dos prejuízos decorrentes do modo disfuncional de comportamento é com frequência evidente para o

paciente que manifesta desejo genuíno de mudança. Assim, qual seria o obstáculo para que a modificação seja efetivamente alcançada?

Noël e colaboradores <sup>7</sup> propõem a existência de um modelo triádico (Quadro 16.1) que envolve a presença de três sistemas: um impulsivo, um reflexivo e um vinculado, o qual mediará o funcionamento dos dois anteriores.

**QUADRO 16.1** Descrição do modelo triádico

<b>Sistema impulsivo</b>	<b>Sistema modulador de motivação e controle inibitório</b>	<b>Sistema reflexivo</b>
Desenvolvido por meio de repetição de experiências semelhantes	Traduz informações interoceptivas em demandas subjetivas	Pondera perdas e ganhos em situações específicas, flexibiliza pedões automatizados
Envolve generalização de pistas desencadeantes	Vulnerável a condições de estado, medeia a ativação dos demais sistemas	Envolve manipulação de informações
Padrão rígido e automatizado de resposta	Representação subjetiva de experiência	Dependente de ações conscientes e funções executivas
Elevada ativação de estruturas mesocorticolímbicas	Ativação do córtex insular	Elevada ativação de áreas pré-frontais

## Sistema impulsivo

De acordo com o modelo de Noël e colaboradores,<sup>7</sup> os comportamentos são progressivamente mais controlados por condicionamentos entre estímulos e respostas fisiológicas. Por meio da repetição de experiências semelhantes e de um processo de generalização, pistas que antes eram neutras passam a desencadear respostas fisiológicas específicas, afastando do controle do sujeito um processo que, a princípio, era deliberado. Um exemplo disso são as respostas fisiológicas de prazer geradas pelo comprar compulsivo. À medida que a compra é repetidamente associada a prazer, gatilhos que antes eram neutros (estado afetivo, logomarcas de produtos) passam a desencadear o ato de comprar. Esse padrão de resposta acessa um modo rígido e automatizado de tomada de decisão, o qual não demanda manipulação mental ou consciente. Esses comportamentos passam a se associar à elevada atividade de estruturas mesocorticolímbicas que sinaliza a capacidade recompensadora da ação e reforça a repetição do comportamento. Decisões pautadas sobretudo nesse modo de processamento distanciam o sujeito de ações intencionalmente direcionadas e tendem a priorizar ganhos de curto prazo para o organismo.

## Sistema reflexivo



Em contrapartida, o sistema reflexivo é dependente das funções executivas (capacidade de executar comportamentos intencionalmente direcionados). Uma tomada de decisão favorável depende da integração de aspectos afetivos (chamados de quentes) e cognitivos (frios), os quais consistem na habilidade de manipulação de informações de forma concomitante (memória de trabalho).

O funcionamento reflexivo pressupõe ponderar entre ganhos de curto e longo prazo, além de demandar a projeção de prováveis desfechos de um comportamento, o que está relacionado à atividade de regiões pré-frontais do cérebro. A partir do funcionamento reflexivo, é possível flexibilizar os padrões automatizados, viabilizando uma busca mais adaptável dos objetivos de longo prazo. O sistema impulsivo apresenta grande função na sua capacidade de adaptação do sujeito. No entanto, a generalização faz um número elevado de pistas desencadear um determinado comportamento, transformando-o em uma resposta rígida e fazendo-o deixar de ser funcional em diversas situações. O sistema reflexivo apresenta a possibilidade de flexibilização desses comportamentos diante da especificidade da situação apresentada.

## **Mediação entre os dois sistemas**

Noël e colaboradores propõem, ainda, um terceiro sistema, mediado pela ínsula, o qual traduziria informações interoceptivas em demandas subjetivas.<sup>7</sup> A ínsula responde à percepção de desequilíbrio homeostático e modula as atividades dos outros dois sistemas. Dessa forma, condições contextuais que ameaçariam o equilíbrio homeostático (como a presença de afetos negativos ou disforia) intensificam a motivação a comportamentos automatizados e enfraquecem o sistema reflexivo, desencadeando respostas que podem não condizer com objetivos previamente definidos pelo paciente.

O córtex insular tem sido reconhecido como uma estrutura vinculada à formação de representações subjetivas de experiências. É o que ocorre, por exemplo, com a tradução de informações interoceptivas em desejo ou fissura, conduzindo a hiperativação do sistema impulsivo e dificultando a atividade do sistema reflexivo.

Essa proposta viabiliza a compreensão sobre a manutenção de disfuncionalidades, como o comprar compulsivo e comportamentos

disruptivos, bem como a busca de sensações no TB.

## TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

A TCC é a modalidade psicoterapêutica mais estudada no TB. As primeiras intervenções tinham como único objetivo o aumento da adesão à medicação. No primeiro estudo sobre o assunto, <sup>8</sup> realizado na década de 1980, participaram 28 pacientes em uso de lítio. A intervenção objetivou a modificação de comportamentos e a reestruturação de pensamentos e crenças que contribuíram para a baixa adesão. Os resultados mostraram melhora na adesão à medicação.

Posteriormente, novos objetivos foram incluídos no processo de intervenção, como o aprendizado na descrição dos sintomas, monitoramento do humor, reestruturação cognitiva, desenvolvimento de comportamentos saudáveis, estratégias de comunicação e resolução de problemas. Existem, hoje, três principais diretrizes para o tratamento em TCC – Basco e Rush;<sup>9</sup> Lam e colaboradores;<sup>10</sup> e Newman e colaboradores <sup>11</sup> –, as quais apresentam pontos em comum (Tab. 16.1).

**TABELA 16.1**

**Detalhamento do processo de terapia cognitivo-comportamental para TB**

<b>Subetapa do processo de TCC</b>	<b>Detalhamento</b>
<b>Psicoeducação</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Informar por meio de materiais confiáveis sobre o transtorno bipolar e discutir dúvidas quanto ao diagnóstico</li></ul> Promove identificação e apropriação do diagnóstico, prognóstico e aspectos associados
<b>Descrição dos sintomas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Descrever quais dos sintomas contemplados na psicoeducação caracterizam a minha manifestação do transtorno bipolar de acordo com cada tipo de episódio</li><li>• Descrever quais são os tipos de episódios (mania, hipomania, misto, depressão) que caracterizam a história de vida do paciente. Pode ser utilizada a <i>linha da vida</i> para esta finalidade.</li><li>• Descrever os comportamentos do paciente quando em eutímia</li></ul> Promove a apropriação do modo como o transtorno bipolar se apresenta para o paciente
<b>Monitoramento do humor</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Acompanhar diariamente o próprio humor através do gráfico do humor</li></ul> Promove a detecção precoce de sintomas, viabilizando melhores estratégias de intervenção
<b>Descrição de pensamentos e crenças</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• A partir das oscilações de humor verificadas no gráfico do humor são feitas a descrição dos pensamentos.</li><li>• Observação de padrões de pensamento e se ocorrem de forma consistente em cada um dos episódios</li></ul> Promove a compreensão de que as respostas do paciente passam previamente por seu processamento cognitivo, de modo que se o paciente aprende a modular seu processamento provavelmente terá sentimentos e atitudes mais funcionais
<b>Desenvolvimento de comportamentos saudáveis</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Observação, por meio dos assuntos discutidos na psicoeducação e da sua história de vida, de quais são os hábitos possíveis de se implementar que podem melhorar o prognóstico do TB. Observar quais podem deixar de ocorrer.</li></ul> Promove a implementação e automatização desses novos hábitos
<b>Adesão à medicação</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Verificar a ocorrência de baixa adesão e as razões para que isto esteja ocorrendo. As razões podem ser: crenças a respeito da medicação, dificuldades cognitivas – memória, atenção, dificuldades em</li></ul>

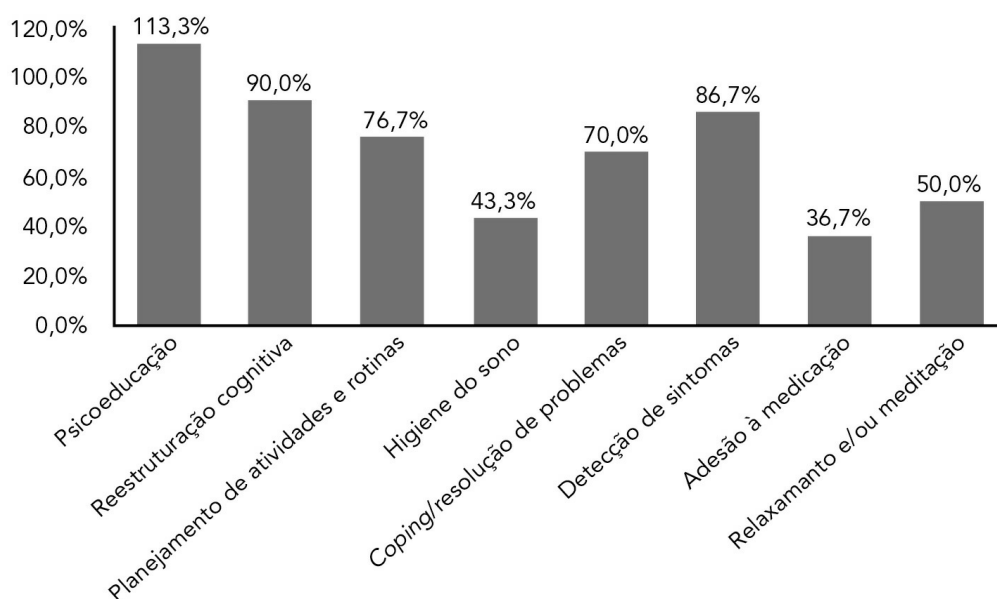
	compreender a posologia Promove adesão à medicação
<b>Desenvolvimento de estratégias de comunicação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificar padrões de assertividade, agressividade ou passividade na comunicação do paciente</li> <li>• Descrever crenças que levam a este padrão</li> <li>• Treinamento de novos sinais verbais e não verbais que podem melhorar a comunicação</li> </ul> Promove melhora nas relações interpessoais
<b>Resolução de problemas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Introduzir os modelos de resolução de problemas que envolve definir o problema, gerar soluções para o problema, avaliar a viabilidade delas, destrinchar e hierarquizar seus passos, implementar e revisar a estratégia adotada</li> </ul> Promove a capacidade executiva e de resolução de problemas, além de uma visão mais pragmática dos conflitos e adversidades

Na TCC, o processo pedagógico é um importante ponto de partida, pois muitos pacientes duvidam do diagnóstico e da eficácia do tratamento – principais fatores associados a baixa adesão medicamentosa. Nesse processo, são incluídos o ensino dos critérios diagnósticos, as possíveis manifestações da doença e aspectos relativos ao tratamento.

Na descrição dos sintomas, é importante fazê-la por meio de comportamentos observáveis, como, por exemplo, descrever as alterações de sono em cada um dos episódios prévios – em mania: “Tenho pouca necessidade de sono, durmo cerca de 4 horas por noite”; em depressão: “Tento dormir durante o dia; à noite fico na cama por cerca de 10 horas, mas apresento insônia”; em eutimia: “Durmo cerca de 7 ou 8 horas, nunca durante o dia”. Nessa etapa do processo, observa-se muita dificuldade dos pacientes em descrever seus comportamentos em eutimia, pois eles em geral percebem como raros os momentos de estabilidade. No entanto, é de grande importância a descrição desses períodos, já que é neles que o paciente se apresenta mais funcional. A descrição dos episódios prévios por meio da confecção de uma linha da vida pode auxiliar na descrição da eutimia.

Durante o processo de reestruturação de crenças disfuncionais, a princípio são observadas quais são as regras de conduta que aquele sujeito tende a seguir, e, posteriormente, verifica-se a rigidez de tais normas. Muitas vezes, os pensamentos automáticos em diversas situações de conflito envolvem a rigidez de regras do tipo “Se eu me imponho, terei reconhecimento”. A ausência de flexibilidade dessas regras coloca em vulnerabilidade o sujeito, contribuindo para suas oscilações de humor. Nesse momento da psicoterapia, o paciente deve buscar estratégias para flexibilizar tais regras e desenvolver estratégias para utilizá-las quando forem de fato funcionais, priorizando um processamento do tipo reflexivo.

De acordo com essa abordagem, a atividade cognitiva medeia sentimentos e comportamentos; portanto, por meio de mudanças cognitivas, é possível atingir mudanças comportamentais. <sup>12</sup> Nas propostas para esse tipo de intervenção, observa-se que a maioria dos protocolos utiliza estratégias semelhantes, sendo a psicoeducação, a detecção de sintomas e a modificação de padrões de interpretação (reestruturação cognitiva) as mais recorrentes (Fig. 16.2). A TCC considera que, por meio desses três principais processos, é possível desenvolver autocontrole e interromper padrões disfuncionais de comportamentos, e as estratégias citadas seriam meios para se atingir esse objetivo.



**Figura 16.2**

### **Principais alvos da terapia cognitivo-comportamental.**

No entanto, seria a modificação de processamento cognitivo proposta pela TCC compatível com a teoria triádica de Noël e colaboradores?<sup>7</sup>

Clark e Beck <sup>13</sup> sugerem que a terapia cognitiva está associada com diminuição da atividade subcortical amigdaló-hipocámpal e aumento da ativação das regiões corticais frontais. Além disso, concordam que elementos terapêuticos da TCC, como reatribuição e controle cognitivo de emoções negativas, estão relacionados a atividade pré-frontal. Alguns estudos sugerem que intervenções como a reestruturação cognitiva alteram o controle de emoções negativas por meio de processamentos do tipo controlados. Além

disso, é possível que a TCC para depressão envolva modificação no processamento em níveis superiores ou reflexivos (*top-down*).<sup>14</sup>

Clark e Beck<sup>13</sup> propõem um modelo cognitivo da ansiedade e depressão que leva em conta os aspectos neurofisiológicos. Essas patologias envolvem a ativação seletiva de processos cognitivos automáticos e prejuízos seletivos no controle cognitivo elaborado, responsáveis pela inibição do material negativo. De acordo com os autores e seu modelo, a terapia cognitiva (TC) atinge a redução de sintomas por meio da inibição de processos automatizados e/ou do fortalecimento de processamentos reflexivos, de controle cognitivo.

O envolvimento dessas áreas durante o processo de TC/TCC, implicadas no controle cognitivo, corrobora o modelo proposto por Noël e colaboradores,<sup>7</sup> de modo que a presença dos sintomas depressivos parece ser a coocorrência de processos automatizados fortalecidos, demonstrados pela superativação de regiões amígdalo-hipocampais em associação com a inibição de processos regulatórios, os quais envolvem o córtex cingulado anterior e áreas pré-frontais mediais, laterais e orbitofrontais.<sup>13</sup> De forma mediacional, é possível que, na presença de sinais interoceptivos específicos, o controle reflexivo fique ainda mais reduzido. Esse é o caso dos pacientes que se prontificam a modificar seu padrão cognitivo e comportamental em ambientes controlados – como consultório, clínicas de reabilitação –, os quais favorecem a atividade do sistema reflexivo, que não está vulnerável em função da ausência de gatilhos para ativação dos sistemas automatizado ou impulsivo. No entanto, quando o paciente retorna ao seu contexto, no qual, devido ao condicionamento prévio, encontram-se diversos gatilhos para seus comportamentos indesejados, a supremacia da reflexão é posta em xeque. Essa condição é agravada quando mediada por sinais interoceptivos de urgência (atividade insular) para retomada do equilíbrio homeostático, dinâmica que pode desencadear atitudes impulsivas e voltadas para o curto prazo, como é o caso de pacientes com oscilações de humor.

Sobre a capacidade cognitiva de pacientes com TB, sabe-se da existência de déficits associados a memória declarativa, atenção e funções executivas.<sup>15</sup> Esses prejuízos ocorrem mesmo em pacientes eutímicos e apresentam relação com o número de episódios de mania e hospitalizações e a duração da doença.<sup>15</sup> Esses dados indicam a estreita relação entre redução da capacidade cognitiva, desfechos negativos e precipitação de novos episódios. Já que

domínios cognitivos associados à atividade do sistema reflexivo estão prejudicados nos pacientes bipolares, é possível que tais déficits possam contribuir para o consistente desequilíbrio entre processamentos reflexivos e impulsivos no transtorno. Em contrapartida, tal desequilíbrio potencializa as referidas dificuldades cognitivas, acarretando diminuição do funcionamento.

Outro ponto a ser observado é que, se esses prejuízos cognitivos ocorrem mesmo na ausência de episódios de humor bem definidos, e se é possível que contribuam para a hiperatividade do sistema impulsivo, um padrão de decisões disfuncionais acontece mesmo em condições subsindrômicas, podendo este ser associado à precipitação de novos episódios. Dessa forma, é de grande relevância o uso de estratégias para hiperativação do sistema reflexivo nas diversas fases do transtorno.

## **TERAPIA FOCADA NA FAMÍLIA**

A terapia focada na família (TFF) é uma intervenção de base psicoeducacional que tem como objetivo principal reduzir o nível de estresse dos parentes e cuidadores desencadeado pelos pacientes e/ou pelos próprios familiares. Para tanto, ocorre orientação para evitar conflitos desnecessários e improdutivos (especialmente durante as crises de humor), mediação para amenizar as dificuldades de comunicação e resolução de problemas nas relações intrafamiliares. A TFF é importante sobretudo ao considerarmos a forte carga genética do TB (90% de hereditariedade), ou seja, é muito provável que exista entre os familiares alguém que sofra de um transtorno do humor grave ou apresente algum traço comumente observado em bipolares, tais como, impulsividade, instabilidade afetiva e baixa resiliência.

Um estudo controlado realizado em adolescentes bipolares (tipos I e II) mostrou que a TFF foi eficaz em relação a melhora da aderência, menor tempo decorrente até a estabilização e maior índice de remissão completa dos sintomas depressivos,<sup>16</sup> e uma pesquisa realizada com adultos mostrou eficácia semelhante.<sup>17</sup> Sugere-se que o principal fator associado à resposta da TFF seja a redução das emoções expressas, tais como, excesso de crítica, hostilidade e ligação emocional exagerada.<sup>18</sup>

## **PSICOEDUCAÇÃO**

A psicoeducação é uma intervenção psicossocial exclusivamente pedagógica que pode ser realizada em pacientes e familiares, desde que em grupos separados. Seus principais objetivos são: prover informações sobre o TB (diagnóstico, epidemiologia, etiologia e tratamento), ensinar métodos para prevenção de episódios de humor, ensinar técnicas sobre como lidar com eventos estressores e aumentar a aderência ao tratamento farmacológico. A psicoeducação é utilizada há várias décadas em várias condições não psiquiátricas, como doenças cardíacas,<sup>19</sup> dor cardíaca crônica,<sup>20</sup> fibromialgia,<sup>21</sup> artrite reumatoide,<sup>22</sup> asma,<sup>23,24</sup> neoplasias<sup>25</sup> e diabetes.<sup>26,27</sup> Os resultados reportados em condições não psiquiátricas são, em geral, satisfatórios.

Na psiquiatria, os primeiros estudos de eficácia da psicoeducação foram realizados na década de 1920, em pacientes esquizofrênicos (*dementia praecox*) internados em instituições asilares. O chamado “Grupo de Barcelona” teve o mérito de desenvolver e disseminar um método de psicoeducação específico para o TB,<sup>28</sup> o qual tem sido implementado em vários países, com algumas variações. Os principais objetivos desse método são descritos na Tabela 16.2.

**TABELA 16.2**

Detalhamento do processo de psicoeducação para o TB

Subetapa do processo de psicoeducação	Detalhamento
<b>Conscientização sobre o transtorno</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentação das regras do grupo caso seja em grupo</li> <li>• Abordar os fatores etiológicos</li> <li>• Abordar os sintomas de mania, hipomania, depressão e episódios mistos</li> <li>• Evolução e prognóstico do transtorno</li> </ul>
<b>Adesão à medicação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento farmacológico (estabilizadores do humor, drogas antimaníacas e antidepressivas)</li> <li>• Gravidez e aconselhamento genético</li> <li>• Tratamentos</li> </ul>
<b>Evitação de uso de substâncias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de substâncias: os riscos para o transtorno bipolar</li> </ul>
<b>Deteção precoce de episódios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificação de gatilhos para episódios</li> <li>• Deteção precoce de mania, hipomania, depressão e estados mistos</li> <li>• Estabelecimento de plano de ação quando detectar gatilhos</li> </ul>
<b>Hábitos e manejo de estresse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estratégias de controle de estresse</li> <li>• Estratégias de resolução de problemas</li> </ul>

Fonte: Colom e Vieta.<sup>28</sup>

Os pacientes são convidados a participar individualmente ou em grupos compostos por, no máximo, 12 sujeitos. É desejável que o indivíduo esteja em eutímia ou com sintomas mínimos de depressão ou elevação do humor, pois, durante os episódios, a capacidade de retenção da informação é



reduzida. O número de sessões (quase sempre semanais) varia entre 6 e 20 encontros com duração de 60 a 90 minutos. As principais vantagens da psicoeducação são o baixo custo, a simplicidade e a baixa incidência de efeitos adversos.<sup>29</sup> Entre estes, os principais são “ruminações”, aumento da sensação de medo e verificação exagerada das alterações de humor.<sup>30</sup>

Nas primeiras sessões, são apresentados aspectos relacionados aos critérios diagnósticos do TB, os principais conceitos psicopatológicos (humor, afetividade, impulsividade, eutimia, mania, depressão, ansiedade e cognição) e os termos relacionados a evolução/tratamento da doença (recuperação, remissão, manutenção, resposta, viragem, recaída e recorrência). Nas sessões intermediárias, são discutidas estratégias para lidar com problemas gerados pelo transtorno, como manejo do estresse diário e reconhecimento precoce dos sintomas associados a recaída. Por último, tem-se o principal desafio: aumentar a adesão ao tratamento. Estima-se que a não adesão farmacológica ocorra em até 60% dos pacientes bipolares<sup>31</sup> e está associada ao aumento da probabilidade de hospitalização, da incidência de episódios depressivos e de suicídio.<sup>32,33</sup> Os programas de psicoeducação também sofrem da não adesão – apenas 50% dos pacientes que iniciam o tratamento completam a série de sessões programadas.<sup>30,34</sup> Como era de se esperar, o número programado de sessões é diretamente proporcional à taxa de abandono.

Um percentual significativo de pacientes, mesmo aqueles que apresentam conhecimento satisfatório acerca do TB, não adere de maneira adequada ao tratamento. A não adesão pode ser voluntária, seletiva (quando os pacientes escolhem tomar apenas parte da prescrição), intermitente e involuntária (quando o indivíduo esquece ou é incapaz de seguir regimes posológicos complexos). Também se considera não adesão quando o sujeito toma medicamentos em quantidades maiores que aquelas prescritas. Os benzodiazepínicos e os estimulantes são os fármacos em que isso acontece de modo mais frequente.<sup>35</sup> Outras causas importantes de não adesão são: intolerância aos efeitos adversos, problemas na relação médico-paciente e ineficácia do tratamento.<sup>36</sup>

A psicoeducação é um importante adjuvante ao tratamento farmacológico do TB, no entanto não é empregada como rotina em uma pequena fração dos serviços de saúde mental, sendo o principal entrave a baixa adesão dos



pacientes. São necessários aperfeiçoamentos na técnica para aumentar a motivação em concluir as sessões.

## **TERAPIA INTERPESSOAL E DO RITMO SOCIAL**

A terapia interpessoal e do ritmo social (TIRS) é uma adaptação da terapia interpessoal e se baseia na premissa de que a instabilidade dos ritmos circadianos é um fator etiológico na desestabilização do humor no TB. O ritmo circadiano refere-se ao período de aproximadamente 24 horas sobre o qual se baseia o ciclo biológico dos seres vivos. Ele é influenciado por fatores ambientais, como a exposição à luz, mas apresenta um controle interno, localizado no núcleo supraquiasmático. O ritmo circadiano regula o metabolismo celular e exerce influências sobre estado de vigília, disposição, digestão e temperatura corporal. De modo análogo, o estabelecimento de hábitos rotineiros de vida – como horários regulares para dormir e acordar, a ingestão de alimentos em intervalos fixos e a atividade física durante o dia – promovem a autorregulação dos ritmos circadianos e, conseqüentemente, a estabilização do humor.

Na TIRS, o paciente é auxiliado a estabelecer e manter rotinas para a regulação desses ritmos. Além disso, o paciente é instruído e encorajado a solucionar problemas de ordem interpessoal que poderiam impactar negativamente nos ritmos circadianos. Além disso, ela pode ser útil tanto nas fases agudas como nas de manutenção do TB.

A TIRS demonstrou eficácia na redução de sintomas depressivos e maníacos em um estudo de seguimento de adolescentes bipolares,<sup>37</sup> melhora do funcionamento ocupacional<sup>38</sup> e maior período em eutímia.<sup>39</sup>

A intervenção é dividida em quatro etapas: inicial, imediata, preventiva e finalização.<sup>40</sup> Na inicial, procura-se estabelecer um vínculo terapêutico com o paciente. Procede-se com o “mapeamento” de sua rede social, procurando-se ressaltar as figuras de apoio. Alguns instrumentos, como o Inventário de Relações Interpessoais, podem ajudar nessa tarefa. Então, o clínico orienta o indivíduo a avaliar e melhorar a qualidade dos seus relacionamentos.

Posteriormente, é investigado se os episódios de alteração humor estão associados às dificuldades interpessoais. Também nessa fase inicial, o paciente é instruído sobre o transtorno. Além disso, aprende a fazer o registro das atividades de vida diária (hora em que dorme/acorda, horário das

refeições), assim como a monitorar seu humor. Com essas orientações, o paciente começa a observar a relação entre instabilidades de rotina diária, padrões de estimulação social, ciclo sono-vigília e flutuações no humor.

Durante a fase imediata, são trabalhadas com o paciente estratégias para estabilização dos ritmos sociais, uma vez verificadas irregularidades. Por exemplo, se um paciente apresenta irregularidade de sono durante toda a semana, ou, ainda, regularidade nos dias úteis e desvios durante os fins de semana, são observados os alvos de busca de regularidade. As estratégias envolvem relaxamento antes de dormir e monitoramento da frequência e intensidade das interações sociais. Os objetivos são de curto (regularização por dias), médio (semanas) e longo prazo (meses). Além das estratégias de estabilização do ritmo social, são trabalhadas estratégias interpessoais direcionadas à possível necessidade de desenvolvimento do luto, transição e disputa de papéis sociais.

É muito comum que os pacientes questionem sobre a necessidade de se manter tal nível de previsibilidade em seu ritmo social. Nessa ocasião, o terapeuta e o paciente devem negociar para encontrar um equilíbrio ótimo entre estabilidade e espontaneidade, o que vai variar de acordo com cada indivíduo e manifestação do transtorno. Essa é a fase preventiva da terapia.

Durante a etapa final do tratamento o terapeuta deve buscar revisar as estratégias eficazes durante o processo e preparar o paciente para manejo das dificuldades que possam ser encontradas no futuro.

## **TERAPIAS BASEADAS EM INTERFACE COM INTERNET**

Com o avanço da tecnologia, muitas pesquisas têm sido realizadas com a finalidade de verificar a eficácia de intervenções que utilizem interface com a internet.

No que diz respeito à psicoeducação, foi desenvolvido há pouco um projeto com a finalidade de desenvolver e validar a utilização de aplicativos de monitoramento de sintomas e sinais do TB para *smartphones*.<sup>41</sup> No entanto, esse projeto ainda está em investigação, e seus resultados serão publicados em breve. Além dessa proposta, Smith e colaboradores<sup>42</sup> sugeriram um programa de psicoeducação baseado em interface com internet. Apesar de não serem significativos, os resultados apontam possível melhora em medidas de qualidade de vida em nível psicológico, por meio da aplicação

de um inventário de investigação de qualidade de vida (WHOQOL-BREF). Essas abordagens são propostas recentes e parecem ser promissoras para aumentar a abrangência de intervenções que têm se mostrado eficazes quando conduzidas presencialmente.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A maioria dos estudos indica que as intervenções psicoterápicas são eficazes no tratamento do TB. Em geral, houve melhora na qualidade de vida mesmo entre aqueles pacientes que não tiveram redução na frequência de episódios após as intervenções.

As intervenções psicoterápicas são mais eficazes na prevenção dos episódios e no tratamento de quadros depressivos leves. Não existem evidências que possam ser úteis no tratamento das elevações de humor ou configurar uma alternativa ao uso dos estabilizadores do humor. Ao mesmo tempo, o efeito terapêutico das intervenções psicoterápicas não se restringe a melhora da adesão ao tratamento farmacológico. A estabilidade emocional (que é tanto causa como consequência da melhora do processamento cognitivo) aumenta a resiliência do paciente, ou seja, torna-o mais capaz de superar os eventos estressantes da vida.

Algumas questões permanecem em aberto e devem ser objeto de pesquisa futura. Qual intervenção é mais indicada para cada paciente em particular? Em uma tentativa de responder a essa questão, Miklowitz e Scott<sup>17</sup> comparou os efeitos de TCC, TFF, TRS e psicoeducação quanto a recaída, hospitalizações e prejuízos funcionais. Todas obtiveram resultados satisfatórios, sem diferenças estatisticamente significativas. Contudo, o tamanho insuficiente das amostras impossibilitou uma análise detalhada dos preditores de resposta. Ainda assim, o estudo permitiu inferir que o denominador comum entre as diferentes abordagens é a melhora do processamento reflexivo, o qual facilita tanto a identificação de oscilações discretas do humor como o aumento da habilidade de autocontrole dos processos afetivos e cognitivos.

A relação custo-benefício favorável, a eficácia e a baixa incidência de efeitos adversos indicam que as intervenções psicoterápicas são um importante complemento no tratamento farmacológico do TB. No entanto, a qualidade metodológica dos estudos de eficácia dessas intervenções nem

sempre é aceitável. É fundamental que tais pesquisas sejam tão rigorosas quanto aquelas realizadas para testar a eficácia dos tratamentos farmacológicos.

## REFERÊNCIAS

1. PubMed Health [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [atualizado em 18 jan 2015; capturado em 18 jan. 2015]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68011613>
2. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV. 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.
3. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology*. 2009;23(5):551-62.
4. Basco MR, Rush AJ. Terapia cognitivo-comportamental para transtorno bipolar: tratamentos que funcionam: guia do terapeuta. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
5. Vieta E, Rosa AR. Evolving trends in the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8(1):4-11.
6. Prochaska JO, DiClemente CC. Toward a comprehensive model of change. In: Miller WR, Heather N. *Treating addictive behaviors: processes of change*. Boston: Springer US; 1986. p. 3-27.
7. Noël X, Brevers D, Bechara A. A neurocognitive approach to understanding the neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol*. 2013;23(4):632-8.
8. Cochran SD. Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *J Consult Clin Psychol*. 1984;52(5):873-8.
9. Basco MR, Rush AJ. *Cognitive-behavioral therapy for bipolar disorder*. New York: Guilford Press; 2005.
10. Lam DH, Jones SH, Hayward P. *Cognitive therapy for bipolar disorder: a therapist's guide to concepts, methods and practice*. Chichester: Wiley; 2010.
11. Newman CF, Leahy RL, Beck AT, Reilly-Harrington NA, Gyulai L. *Bipolar disorder: a cognitive therapy approach*. Washington: American Psychological Association; 2002.
12. Knapp, P. *Terapia cognitivo-comportamental na prática psiquiátrica*. Porto Alegre: Artmed; 2004.
13. Clark DA, Beck AT. Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: convergence with neurobiological findings *Trends Cogn Sci*. 2010;14(9):418-424.
14. Linden DE. Brain imaging and psychotherapy: methodological considerations and practical implications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258 Suppl 5:71-5.
15. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93(1):105-15.
16. Miklowitz DJ, Axelson DA, Birmaher B, et al. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder: results of a 2-year randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(9):1053-61.
17. Miklowitz DJ, Scott J. Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disord*. 2009;11 Suppl 2:110-22.
18. Miklowitz DJ, Axelson DA, George EL, Taylor DO, Schneck CD, Sullivan AE, et al. Expressed emotion moderates the effects of family-focused treatment for bipolar adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(6):643-51.
19. Linden W. Psychological treatments in cardiac rehabilitation: review of rationales and outcomes. *J Psychosom Res*. 2000;48(4-5):443-54.

20. McGillion MH, Watt-Watson J, Stevens B, Lefort SM, Coyte P, Graham A. Randomized controlled trial of a psychoeducation program for the self-management of chronic cardiac pain. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36(2):126-40.
21. Degotardi PJ, Klass ES, Rosenberg BS, Fox DG, Gallelli KA, Gottlieb BS. Development and evaluation of a cognitive-behavioral intervention for juvenile fibromyalgia. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(7):714-23.
22. Nichol MB, Zhang L. Depression and health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2005;5(5):645-53.
23. Durna Z, Ozcan S. Evaluation of self-management education for asthmatic patients. *J Asthma*. 2003;40(6):631-43.
24. Ng SM, Li AM, Lou VW, Tso IF, Wan PY, Chan DF. Incorporating family therapy into asthma group intervention: a randomized waitlist-controlled trial. *Fam Process*. 2008;47(1):115-30.
25. Jarden M, Nelausen K, Hovgaard D, Boesen E, Adamsen L. The effect of a multimodal intervention on treatment-related symptoms in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(2):174-90.
26. Olmsted MP, Daneman D, Rydall AC, Lawson ML, Rodin G. The effects of psychoeducation on disturbed eating attitudes and behavior in young women with type 1 diabetes mellitus. *Int J Eat Disord*. 2002;32(2):230-9.
27. Song MS, Kim HS. Effect of the diabetes outpatient intensive management programme on glycaemic control for type 2 diabetic patients. *J Clin Nurs*. 2007;16(7):1367-73.
28. Colom F, Vieta E. *Psychoeducation manual for bipolar disorder*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
29. Scott J, Colom F, Popova E, Benabarre A, Cruz N, Valenti M, et al. Long-term mental health resource utilization and cost of care following group psychoeducation or unstructured group support for bipolar disorders: a cost-benefit analysis. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(3):378-86.
30. Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea J, et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*. 2009;194(3):260-5.
31. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105(3):164-72.
32. Greenhouse WJ, Meyer B, Johnson SL. Coping and medication adherence in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2000;59(3):237-41.
33. Hong J, Reed C, Novick D, Haro JM, Aguado J. Clinical and economic consequences of medication non-adherence in the treatment of patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder: results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) study. *Psychiatry Res*. 2011;190(1):110-4.
34. Sajatovic M, Davies MA, Ganocy SJ, Bauer MS, Cassidy KA, Hays RW, et al. A comparison of the life goals program and treatment as usual for individuals with bipolar disorder. *Psychiatr Serv*. 2009;60(9):1182-9.
35. Kleindienst N, Greil W. Are illness concepts a powerful predictor of adherence to prophylactic treatment in bipolar disorder? *J Clin Psychiatry*. 2004;65(7):966-74.
36. Kessing LV, Hansen HV, Demyttenaere K, Bech P. Depressive and bipolar disorders: patients' attitudes and beliefs towards depression and antidepressants. *Psychol Med*. 2005;35(8):1205-13.
37. Hlastala SA, Kotler JS, McClellan JM, McCauley EA. Interpersonal and social rhythm therapy for adolescents with bipolar disorder: treatment development and results from an open trial. *Depress Anxiety*. 2010;27(5):457-64.
38. Frank E, Soreca I, Swartz HA, Fagiolini AM, Mallinger AG, Thase ME, et al. The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with

- bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. 2008;165(12):1559-65.
39. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):996-1004.
  40. Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ. Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;48(6):593-604.
  41. Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M, Undurraga J, Bonnín CM, Sánchez-Moreno J, et al. Self-monitoring and psychoeducation in bipolar patients with a smart-phone application (SIMPLe) project: design, development and studies protocols. *BMC Psychiatry*. 2015;15(1):52.
  42. Smith DJ, Griffiths E, Poole R, di Florio A, Barnes E, Kelly MJ, et al. Beating bipolar: exploratory trial of a novel internet-based psychoeducational treatment for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2011;13(5-6):571-7.

**17**



# Manejo de casos refratários de transtorno bipolar

**Paulo Rodrigues Nunes Neto**  
**André Férrer Carvalho**

## INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) caracteriza-se por um curso crônico e cíclico, alternando episódios (hipo)maníacos e depressivos, além de estados mistos, com os de remissão sintomática.<sup>1</sup> A prevalência agregada do TB ao longo da vida é de 2,4%, segundo o estudo World Health Initiative Survey;<sup>2</sup> contudo, rastreamento positivo para o transtorno é encontrado em até 7,6% na atenção primária, de acordo com um estudo brasileiro.<sup>3</sup>

Evidências indicam que o curso do TB se caracteriza pela predominância de episódios depressivos.<sup>4</sup> Desse modo, indivíduos bipolares são diagnosticados tardiamente e, com frequência, recebem um diagnóstico equivocado de depressão unipolar em diversas circunstâncias.<sup>5</sup> O diagnóstico tardio está associado a maior recorrência de episódios afetivos, ativando, em teoria, mecanismos fisiopatológicos de neuroprogressão, os quais acarretariam prejuízo cognitivo e refratariedade.<sup>6</sup>

Se, por um lado, houve um incremento no arsenal terapêutico para o TB nas últimas duas décadas, por outro, uma significativa proporção de pacientes bipolares permanece sintomática e com prejuízo funcional evidente.<sup>7,8</sup> Por exemplo, uma análise da curva de sobrevivência de 28 estudos acerca do



tratamento de manutenção do transtorno revelou taxa de recorrência de 48% para pacientes em monoterapia e de 35% para aqueles em uso de pelo menos dois fármacos em um ano.<sup>9</sup> Um estudo prospectivo com seguimento de 4,5 anos mostrou que somente 41% da amostra com TB tipo I tiveram um bom desfecho clínico em geral, enquanto 37% permaneceram com moderado prejuízo funcional e 22% mostraram funcionamento pobre.<sup>10</sup> Assim, o TB constitui um desafio terapêutico tanto do ponto de vista da melhora sintomática quanto da funcional.

Uma proporção significativa de pacientes bipolares apresenta diversos graus de refratariedade. Os critérios que definem refratariedade no TB não têm sido uniformes entre os estudos e, de modo geral, baseiam-se na mensuração de sintomas afetivos, bem como consideram a resposta clínica ao tratamento farmacológico.<sup>11</sup>

A falta de uniformidade de critérios operacionais acerca do curso clínico do transtorno levou a International Society for Bipolar Disorders (ISBD) a propor uma nomenclatura (Tab. 17.1), conceituando resposta, remissão e recuperação.<sup>12</sup> Apesar da iniciativa da ISBD, a comparação das evidências provenientes de ensaios clínicos para TB refratário permanece limitada devido à heterogeneidade metodológica entre os diferentes estudos.

**TABELA 17.1**

Nomenclatura e critérios de avaliação do tratamento do transtorno bipolar segundo a ISBD

Desfecho	Mania	Depressão
<b>Resposta</b>	<p><b>Sindrômico</b>  <math>\geq 50\%</math> de melhora dos sintomas nucleares como definidos nos critérios do DSM, avaliando unicamente aqueles com escores <math>\geq 4</math> na CGI (escala de 1-7)</p> <p><b>Sintomático</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50% de melhora na gravidade da mania utilizando a YMRS ou MRS</li> <li>• Melhora em relação à linha de base: &lt; 25%; 25-49%; 50-74%; 75-100%</li> </ul>                     Considerar resposta:                      –provisória: &lt; 2 semanas                      –definida: 2-4 semanas</p>	<p><b>Sindrômico</b>  <math>\geq 50\%</math> de melhora dos sintomas nucleares como definidos nos critérios do DSM, avaliando unicamente aqueles com escores <math>\geq 4</math> na CGI (escala de 1-7)</p> <p><b>Sintomático</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• porcentagem de melhora utilizando a HAM-D, MADRS, IDS ou BDRS: &lt; 25%; 25-49%; 50-74%; 75-100%</li> <li>• Excluir da avaliação do quesito o funcionamento social e ocupacional</li> </ul>                     Considerar resposta:                      –provisória: &lt; 2 semanas                      –definida: 2-4 semanas</p>
<b>Remissão</b>	<p><b>Sindrômico</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação de sintomas DSM com a CGI: critério: A <math>\leq 2</math>; nenhum de B &gt; 3; não mais que 2 critérios B = 3</li> <li>• Episódios mistos:</li> <li>• Nenhum critério de depressão pontuado &gt; 3 pela CGI e não haver mais que três critérios</li> </ul> </p>	<p><b>Sindrômico</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Humor triste e perda de interesse/prazer não estão presentes, e &lt; 3 de 7 sintomas remanescentes (DSM) podem ter pontuação significativa pela CGI (&gt; 3)</li> <li>• Escores da CGI <math>\leq 2</math></li> </ul> </p>

- Gravidade de sintomas de mania e depressão ambos  $\leq 2$  pela CGI-BP

	<b>Sintomático</b> YMRS < 8 ou < 5	<b>Sintomático</b> HAM-D-17 $\leq 5$ ou $\leq 7$ MADRS $\leq 5$ ou $\leq 7$ ou BDRS $\leq 8$ Excluir funcionamento diário da avaliação
<b>Recuperação</b>	8 semanas consecutivas de virtual ausência de sintomas (hipo)maníacos ou depressivos	
<b>Recaída ou recorrência</b>	Recaída: novo episódio em até 8 semanas após alcance de remissão do episódio index Recorrência: novo episódio após 8 semanas, tendo-se alcançado remissão do episódio index	
<b>Estado subsindrômico</b>	MRS = 14 ou YMRS no limite superior Escore total de 8 no MRS ou YMRS como limite inferior	Escore de 14 na HAM-D ou MADRS e 16 como limite superior da BDRS Escore total de 8 na HAM-D ou MADRS, e 9 como limite inferior da BDRS

CGI = Impressão Clínica Global; YMRS = Escala de Mania de Young; MRS = Escala de Mania; HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton; MADRS = Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg; IDS = Inventário de Sintomatologia de Depressão; BDRS = Escala de Depressão Bipolar.

Fonte: Com base em Tohen e colaboradores.<sup>12</sup>

Este capítulo objetiva revisar evidências relacionadas às diversas definições de refratariedade no TB, além do seu impacto epidemiológico e clínico. A base de evidências relacionada ao manejo de casos refratários será apresentada, e, por fim, diretrizes relacionadas à avaliação e ao manejo do TB refratário serão propostas.

## CONCEITO DE REFRTARIEDADE

Partindo-se dos pressupostos de que o TB é multifacetado quanto à sua apresentação clínica e que o tratamento é dividido entre fases aguda e de manutenção, alguns problemas surgem para definir refratariedade:<sup>11</sup>

- definir se os conceitos de resposta, remissão e refratariedade referem-se a cada polaridade de humor e fase de tratamento (p. ex., depressão bipolar refratária) ou se se deve considerar o transtorno como um todo, prospectivamente
- a farmacoterapia e outras abordagens terapêuticas têm se revelado relativamente ineficazes contra algumas facetas do TB (p. ex., disfunção cognitiva), e há poucas evidências para um “efeito de classe” no tratamento (p. ex., diferentes anticonvulsivantes podem ter perfil de eficácia diferente)
- dificuldade em se estabelecer qual o tempo adequado de seguimento para ensaios clínicos no TB (i.e., tempo de espera para a observação de efeitos clínicos significativos)

Na década de 1990, Sachs propôs as seguintes definições de refratariedade para o TB: <sup>13</sup>

- *mania refratária ao tratamento* – mania sem remissão, apesar de seis semanas de terapia adequada, com pelo menos dois agentes antimaníacos (lítio, antipsicóticos, anticonvulsivantes, etc.), na ausência de antidepressivos ou outros fármacos elevadores do estado afetivo
- *depressão bipolar refratária ao tratamento* – depressão sem remissão, apesar de dois adequados ensaios com agentes antidepressivos (seis semanas cada), com ou sem estratégias de potencialização
- *ciclagem de humor refratária ao tratamento* – contínua ciclagem, apesar do uso de dose máxima tolerada de lítio em combinação com valproato ou carbamazepina, por um período de três vezes a média de duração de um ciclo ou por seis meses (o que for maior), na ausência de antidepressivos ou outro fármaco promotor de ciclos

Entretanto, recentemente, recomendou-se o uso de antidepressivos para o TB apenas quando associado a um estabilizador do humor clássico ou a um antipsicótico, sobretudo para o TB tipo I, de modo que a proposição de Sachs carrega em si a controvérsia sobre eficácia e segurança do uso de antidepressivos na doença bipolar. <sup>14</sup>

Com base na literatura acumulada, é plausível, para o dia a dia do clínico, considerar bipolar refratário (ou resistente) a resposta insatisfatória a pelo menos dois ensaios adequados em termos de tempo (seis semanas para mania e 12 semanas para depressão bipolar) e dose com medicamentos diferentes em uma mesma fase da doença, excluindo-se os que responderam, mas não toleraram ou não aderiram. <sup>15</sup>

Contudo, há um consenso internacional da ISBD<sup>12</sup> em torno da nomenclatura a ser utilizada quanto ao curso e à avaliação dos resultados do tratamento no TB (ver Tab. 17.1), e faz sentido considerar refratariedade a partir de um quadro de referência comum a clínicos e pesquisadores. Assim, Fountoulakis propôs, adicionalmente, critérios sintomáticos de refratariedade (Tab. 17.2) segundo a fase (aguda ou manutenção) e o polo afetivo (mania e depressão), tendo como parâmetros escalas padronizadas para avaliação de sintomas maníacos e depressivos.<sup>11</sup>

#### TABELA 17.2

Definições de refratariedade desenvolvidas a partir dos critérios da ISBD

Desfecho	Mania aguda	Depressão aguda	Fase de manutenção
<b>Refratariedade</b>	Ausência de redução significativa nos escores da YMRS ou MRS, ou significativo aumento na pontuação da MADRS ou HDRS, ou os escores da MADRS e HDRS excedem 6	Ausência de redução significativa nos escores da MADRS ou HDRS, ou significativo aumento na pontuação da YMRS ou MRS, ou os escores da YMRS e MRS excedem 5	Nenhuma mudança na frequência dos episódios, ou escores da MADRS/HDRS > 6, ou pontuação de YMRS/MRS > 7 entre episódios
<b>Tempo de seguimento</b>	8-10 semanas	10-12 semanas	1 ano

YMRS = Escala de Mania de Young; MRS = Escala de Mania; MADRS = Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg; HDRS = Escala de Depressão Bipolar.

Fonte: Adaptada de Fountoulakis.<sup>11</sup>

Se, por um lado, as proposições da ISBD são positivas em relação a objetividade, abrangência e padronização, por outro, podem ser de difícil aplicação em certos contextos de trabalho de alta demanda de atendimento (Sistema Único de Saúde, por exemplo), e não podem ser dissociadas do conjunto de outras informações importantes hauridas na avaliação médica, como aquelas sobre adesão e comorbidades.<sup>11</sup> Além do mais, uma maior ênfase nos critérios diagnósticos atuais (p. ex., DSM-5) para o TB vem sendo dada a episódios mistos, apesar de as evidências de efetividade das intervenções nesses episódios serem escassas na literatura e o conceito de refratariedade não abordar adequadamente esse aspecto do TB.<sup>16</sup>

Em geral, o conceito de resposta a um tratamento em psiquiatria se baseia na melhora dos sintomas primários que definem a síndrome; não obstante, a correlação entre melhora sintomática e melhora funcional é limitada.<sup>17</sup> Há, portanto, necessidade de estudos avaliando outros objetivos terapêuticos que parecem se correlacionar mais com o nível de funcionamento, como a cognição.

## EPIDEMIOLOGIA

É tarefa difícil estimar a real prevalência de TB refratário, em virtude de não existir uma definição consensual e de as pesquisas realizadas até o presente fornecerem resultados sobre variáveis, cuja associação com refratariedade é indireta (p. ex., recorrências, polifarmacoterapia, déficits cognitivos, entre outros).

Dados indicam que a polifarmacoterapia (i.e., uso de dois ou mais medicamentos concomitantemente) é uma prática comum no TB, mas, via de regra, os estudos não relacionam refratariedade ao número de fármacos em

uso. Uma coorte com seguimento de 22 anos (n = 178 pacientes com TB e deprimidos unipolares) revelou uma crescente porcentagem de pacientes com três ou mais medicações por ocasião da alta: 3,3% (1974-1979); 9,3% (1980-1984); 34,9% (1985-1989) e 43,8% (1990-1995).<sup>18</sup> Em contraste com a tendência de prescrição moderna, uma metanálise acerca da resposta e segurança de monoterapia concluiu que a maioria dos regimes de monoterapia na mania aguda seria eficaz e segura quando comparada ao placebo, ao passo que poucos teriam demonstrado eficácia na depressão bipolar.<sup>19</sup> Se, por um lado, a falta de resposta a pelo menos dois ensaios terapêuticos com fármacos efetivos para o TB pode indicar refratariedade,<sup>13</sup> por outro não há dados indicando que a polifarmácia guarde associação direta com os casos refratários, de forma que estudos sistemáticos sobre o regime de tratamento para tais situações são necessários.

Alguns estudos naturalísticos têm fornecido dados sobre o curso natural de pacientes em tratamento. Vieta e colaboradores descreveram uma taxa de recaída da ordem de 18,2% e de recorrência de 40%, em um estudo multicêntrico internacional naturalístico (n = 2896) com pacientes bipolares seguidos por pelo menos nove meses.<sup>20</sup> Não se sabe exatamente qual proporção de pacientes com TB seria considerada refratária, mas é possível que seja de 41,7%, aproximadamente o dobro da prevalência de resistência ao tratamento observada em deprimidos unipolares.<sup>21</sup>

Alguns fatores têm sido associados a pior evolução no TB. Sintomas residuais representariam um sinal de atividade da doença, estando associados a episódios mais curtos, quadros mistos e mais recorrências.<sup>22</sup> Adicionalmente, início precoce, diagnóstico tardio, ciclagem rápida, déficits cognitivos e problemas de adesão estão associados a pior curso clínico do transtorno.<sup>23-25</sup> Assim, compreendem-se alguns dados da literatura como relacionados ao desenvolvimento de refratariedade no TB, os quais são resumidos na Tabela 17.3.

**TABELA 17.3**

Prováveis correlatos de refratariedade no TB

Início precoce

Diagnóstico e tratamento tardios

Falta de adesão ao tratamento

Episódios afetivos recorrentes

Sintomas interepisódicos

Ciclagem rápida

## AVALIAÇÃO

A conclusão clínica de que um paciente apresenta TB refratário tem importantes implicações práticas – para o médico e o sistema de saúde como um todo – e poderá resultar em intervenções comumente mais incisivas e sistemáticas (farmacológicas e não farmacológicas).

Com base em consensos prévios sobre os conceitos de resposta, remissão e recuperação,<sup>12,26</sup> a melhora sintomática/sindrômica é o que, no estado atual do conhecimento do campo, tem sido utilizado para avaliação de eficácia terapêutica no TB. Assim, um dos aspectos da avaliação médica será distinguir se a resposta clínica é persistentemente insatisfatória no seguimento. Nesse sentido, os critérios da ISBD e aqueles propostos por Fountoulakis, detalhados nas Tabelas 17.1 e 17.2, proporcionam um referencial útil.<sup>11,12</sup>

O diagnóstico preciso de TB deve ser revisitado no seguimento do paciente, e os sintomas devem ser avaliados, preferencialmente, por meio de escalas validadas. Além disso, é necessário diferenciar *refratariedade* de *pseudorrefratariedade* – ou seja, determinar quais condições estão impedindo uma eutimia sustentada (p. ex., baixa adesão terapêutica, intolerância a efeitos colaterais das medicações, comorbidades psiquiátricas e médicas e exposição constante a estressores).<sup>11,27,28</sup> Outros fatores, como interações medicamentosas, alterações do padrão de sono e condições somáticas não patológicas (gênero, etnia, tabagismo, uso de álcool, etc.), também podem interferir no curso ou na resposta ao tratamento.<sup>30</sup>

Os dados de uma história clínica detalhada, avaliação física, exames complementares e até informações colaterais provenientes de familiares ou responsáveis subsidiarão o diagnóstico diferencial. O diagnóstico de TB e comorbidades psiquiátricas também pode ser confirmado por meio do uso de entrevistas semiestruturadas, como a SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders) e a MINI (Mental International Neuropsychiatric Interview).<sup>31,32</sup> A realização de exames complementares periódicos para triagem de condições médicas mais frequentemente comórbidas com o TB é

importante para o diagnóstico diferencial,<sup>27</sup> e propõe-se incluir, considerando as hipóteses geradas a partir da anamnese e exame físico: hemograma, glicemia de jejum, testes de tolerância oral à glicose, eletrólitos, testes de função hepática, testes de função renal, bilirrubinas séricas, perfil lipídico, coagulograma, dosagem de hormônios tireoidianos e prolactina, rastreamento toxicológico, sumário de urina, sorologias para doenças sexualmente transmissíveis, eletrocardiograma, polissonografia e actigrafia.

Dessa forma, a avaliação de um paciente com suspeita de TB refratário inclui a confirmação diagnóstica, a avaliação da melhora sintomática/sindrômica e a verificação da presença de fatores confundidores ou intervenientes no quadro clínico. Com base nesse tripé, é possível considerar uma abordagem probabilística, mediante uma *checklist* (Tab. 17.4). A obtenção de respostas positivas para todas as perguntas de 1 a 3 e negativas para as questões 4 a 9 fornece maior grau de certeza quanto ao julgamento clínico de refratariedade. Uma vez confirmada, deve-se adotar estratégias terapêuticas apropriadas a cada fase do tratamento (vide próxima seção).

**TABELA 17.4**

*Checklist para diagnóstico diferencial de refratariedade e pseudorrefratariedade*

1. O diagnóstico de TB está correto?
2. O paciente não melhorou significativamente ou piorou, apesar do tratamento (na fase aguda ou manutenção)?
3. Houve dois ensaios prévios, consecutivos e malsucedidos com agentes de primeira linha (com ou sem potencialização)?
4. O paciente aderiu ao tratamento proposto?
5. A resposta insatisfatória está relacionada à interação medicamentosa?
6. A resposta insatisfatória está relacionada a alterações de comportamento induzidas por alguma substância?
7. A resposta insatisfatória está relacionada a comorbidade médica?
8. A resposta insatisfatória está relacionada a comorbidade psiquiátrica?
9. O paciente tem sido submetido a padrão de sono insatisfatório decorrente de demandas do meio e não consequente às manifestações psicopatológicas do TB?

Caso haja pelo menos uma resposta positiva nas questões 4 a 9, é importante avaliar em que medida o curso é influenciado pelo fator em questão e definir uma conduta a cada situação (p. ex., psicoeducação em caso de problemas de adesão ao tratamento); contudo, o detalhamento do conteúdo dessas condutas específicas foge ao escopo deste capítulo.

Adicionalmente, alguns correlatos podem ser úteis ao julgamento clínico no sentido de aumentar a suspeição de TB refratário (ver Tab. 17.3), apesar de necessitarem de estudos adicionais acerca de sua relação com refratariedade e da impossibilidade de operacionalizá-los, hoje, em um conjunto de critérios definidores.



Embora o funcionamento psicossocial não costume ser considerado um parâmetro de resposta a tratamentos para o TB, pesquisas o relacionam a piores desfechos clínicos, mesmo na eutimia, e, possivelmente, à neuroprogressão no transtorno.<sup>33</sup> A avaliação periódica do nível de funcionamento pode revelar domínios com maior disfunção, os quais, por sua vez, podem ser mais bem trabalhados em um processo de cuidados colaborativos.<sup>34</sup>

Em suma, a avaliação de possível refratariedade requer a confirmação do diagnóstico de TB, bem como o diagnóstico diferencial com outros fatores que possam interferir na evolução clínica, antes de se julgar que houve insucesso terapêutico. Ademais, medidas padronizadas de funcionamento podem mostrar o grau de recuperação, que nem sempre se associa diretamente à melhora sintomática do paciente.

## **MANEJO**

### **Mania refratária**

O manejo da mania requer tratamento urgente para evitar consequências adversas, sendo a hospitalização frequentemente necessária. Nas últimas décadas, vários fármacos foram incorporados ao arsenal terapêutico do TB. Tratamentos eficazes para mania, inclusive com características psicóticas ou sintomas mistos, incluem lítio, anticonvulsivantes e praticamente todos os antipsicóticos.

Resultados de metanálises recentes confirmaram o papel relevante dos estabilizadores do humor clássicos no controle da mania (lítio, ácido valproico e carbamazepina), bem como a eficácia dos antipsicóticos em relação ao placebo. Uma metanálise de 38 estudos (n = 10.800) evidenciou que os antipsicóticos em geral foram um pouco mais rápidos que lítio, valproato ou carbamazepina em proporcionar melhora, sendo que lítio não diferiu de valproato, tampouco os antipsicóticos de segunda geração diferiram significativamente em relação ao haloperidol.<sup>35</sup> A seu turno, uma outra metanálise, dessa vez incluindo 68 estudos (n = 16.073), encontrou que medicamentos antipsicóticos são, em geral, mais efetivos no controle da mania e que, entre eles, risperidona, olanzapina e haloperidol mostraram resultados melhores que os demais.<sup>36</sup>



Para elaboração de recomendações de tratamento, a Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) e a ISBD constituíram níveis de evidência (Quadro 17.1), a partir dos quais os diversos tratamentos foram classificados como de primeira, segunda e terceira linha ou não recomendado (Tab. 17.5).<sup>8</sup> Na versão 2013 da *guideline* CANMAT/ISBD, destacaram-se as seguintes mudanças: inclusão de asenapina e paliperidona como agentes de primeira linha do tratamento da mania; o haloperidol passou a figurar como opção de segunda escolha em monoterapia (em vez de terceira) ou como associação de primeira escolha com lítio ou valproato, pois se provou sua eficácia antimaníaca, não obstante a probabilidade de efeitos colaterais extrapiramidais; além disso, a cariprazina, um novo antipsicótico com propriedades de agonismo parcial de receptores D2/D3, demonstrou promissores resultados no controle da mania e de sintomas mistos em ensaios clínicos, sendo citado como agente de terceira linha, mas ainda aguarda liberação da Food and Drug Administration (FDA) para comercialização.<sup>8,37</sup> Para conhecimento detalhado da árvore de decisão, recomenda-se a leitura na íntegra das recomendações da CANMAT/ISBD.

**QUADRO 17.1** Critérios de evidência

**Nível de evidência**

Metanálise ou estudo replicado tipo duplo-cego controlado randomizado que inclui uma condição placebo.  
 Ao menos um estudo duplo-cego controlado randomizado com placebo ou comparação de condições.  
 Ensaio não controlado prospectivo com 10 ou mais indivíduos.  
 Relatos anedóticos ou opinião de especialista.

Fonte: Yatham e colaboradores.<sup>8</sup>

**TABELA 17.5**

**Recomendações de tratamentos para mania aguda segundo o CANMAT/ISBD**

<b>Recomendação</b>		<b>Tratamento</b>
Primeira linha	Nível 1 ou 2 de evidência, mais suporte clínico para eficácia e segurança	Monoterapia: Li, VPA/VPA ER, AAs (OLZ, RSP, QTP/ QTP XR, ARP, ZPD, ASN, PAL ER) Combinação: Li/VPA +HAL/RSP/QTP/OLZ/ARP/ASN
Segunda linha	Nível 3 de evidência ou suporte clínico adicional maior para eficácia e segurança	Monoterapia: CBZ, CBZ ER, ECT, Hal Combinação: Li + VPA
Terceira linha	Nível 4 de evidência ou suporte clínico adicional maior para eficácia e segurança	Monoterapia: CPZ, CLZ, OXC, TMX, CPZ Combinação: Li/VPA + Hal, Li+CBZ, TMX adjuntivo
Não recomendados	Nível 1 ou 2 de evidência para falta de eficácia	Monoterapia: GBP, TPM, LMT, VRP, TGB Combinação: RSP + CBZ, OLZ + CBZ

Li = lítio; VPA = valproato; Aas = antipsicóticos atípicos; OLZ = olanzapina; RSP = risperidona; QTP = quetiapina; ARP = aripirazol; ZPD = ziprasidona; ASN = asenapina; PAL = palimiperidona; Hal = haloperidol; CBZ = carbamazepina; ECT = eletroconvulsoterapia; CPZ = clorpromazina; CLZ = clozapina; OXC = oxcarbazepina; CPZ = cariprazina; TGB = tiagabina; TMX = tamoxifeno; GBP = gabapentina; TPM = topiramato; LMT = lamotrigina; VPR = verapamil; ER ou XR = liberação prolongada.

Fonte: Adaptada de Yatham e colaboradores.<sup>8</sup>

Em uma árvore de decisão clínica, a monoterapia com agentes de primeira linha tem primazia no manejo farmacológico da mania, sendo sucedida por substituições ou associações de agentes de primeira linha entre si em caso de insucesso terapêutico e, respectivamente, por uso adicional de fármacos de segunda linha, eletroconvulsoterapia (ECT) e, por fim, medicamentos novos ou experimentais.<sup>8,38,39</sup> Tem-se como situação ideal o alcance da remissão por meio de monoterapia, mas a associação de medicações tem crescido substancialmente ao longo dos anos, a despeito da possibilidade de maior exposição a efeitos colaterais e interações medicamentosas.<sup>18</sup>

Ainda que a politerapia (uso de dois ou mais medicamentos) guarde relação com desconhecimento das recomendações de protocolos, ou mesmo limitações resultantes do conjunto de fármacos dispensados nos sistemas locais de saúde, é importante lembrar que resultados de metanálises corroboraram que a terapia combinada é mais eficaz do que a monoterapia no tratamento da mania,<sup>40-42</sup> o que indica necessidade de tratamentos combinados a uma parcela significativa de pacientes com TB, incluindo-se nesse grupo os refratários. Infelizmente, não há uma estratégia clara e específica de manejo da mania refratária, talvez em decorrência da falta de uniformidade metodológica entre as pesquisas e dos dados limitados quanto à eficácia das diferentes substâncias utilizadas nesses casos.

Entre as substâncias usadas no tratamento do TB, a clozapina apresenta alguma evidência de eficácia no tratamento da mania refratária, com ou sem sintomas psicóticos, administrada sozinha ou como terapia adjuvante com um estabilizador do humor padrão, como o lítio, ou, putativamente, com um anticonvulsivante (exceto a carbamazepina pela potencial sinergia em relação ao risco para agranulocitose). Revisão sistemática sobre o uso da clozapina sugeriu sua eficácia no tratamento de pacientes com TB refratário, bem como melhora do funcionamento social e menos demanda por cuidados de saúde.<sup>43</sup>

Há um conjunto de ensaios indicando o aripirazol como eficaz na mania aguda e nos estados mistos, como também o seu uso adjuvante a outras intervenções farmacológicas (estabilizadores ou antipsicóticos).<sup>44</sup> Uma

metanálise apontou o aripiprazol como eficaz em relação ao placebo (n = 3.340) em crianças, adolescentes e adultos, sozinho ou em combinação com haloperidol ou lítio.<sup>45</sup>

A olanzapina foi testada em um ensaio aberto, prospectivo, para mania que não respondeu satisfatoriamente a pelo menos dois estabilizadores ou antipsicóticos, obtendo-se mais de 50% de redução nas medidas de mania em 88,5% de 18 casos.<sup>46</sup> Em outro ensaio, a olanzapina foi adicionada a estabilizadores do humor por um mínimo de seis meses, encontrando-se melhora nos escores da Escala de Impressão Clínica Global (CGI, do inglês Clinical Global Impression) e reduções das recaídas e hospitalizações.<sup>47</sup>

Embora ensaios clínicos e estudos prospectivos específicos sobre tratamentos de pacientes com TB refratário estejam em minoria na literatura, evidências adicionais acerca do manejo desses casos podem surgir a partir do exame de estudos envolvendo o estado maníaco com sintomas mistos e ciclagem rápida, uma vez os consideremos expressões de maior gravidade da doença. Valproato e carbamazepina parecem ser mais eficazes na mania mista, assim como os antipsicóticos de segunda geração em monoterapia para os sintomas mistos.<sup>48</sup> Um conjunto das evidências tem demonstrado eficácia adicional de terapia combinada em relação à monoterapia, com valproato e antipsicóticos atípicos na linha de frente e lítio e carbamazepina como agentes de segunda linha.<sup>16</sup>

Uma revisão sistemática acerca do tratamento da ciclagem rápida do TB ressaltou a falta de clareza sobre seu manejo, mas apontou que:

1. cicladores pioram no seguimento
2. lítio e anticonvulsivantes teriam eficácia comparável
3. a monoterapia ou a combinação de anticonvulsivantes não obtiveram evidências conclusivas de eficácia na fase aguda ou profilaxia de novos episódios
4. aripiprazol, olanzapina e quetiapina são efetivas contra episódios bipolares agudos
5. olanzapina e quetiapina parecem igualmente efetivas aos anticonvulsivantes durante a fase aguda
6. aripiprazol e olanzapina parecem promissores para manutenção de resposta nos cicladores rápidos

7. pode haver uma associação dos antidepressivos com a emergência de ciclagem rápida<sup>49</sup>

Alguns fármacos têm uso limitado como antimaníacos. Os anticonvulsivantes não apresentam um efeito de classe, obtendo-se com eles resultados díspares: valproato e carbamazepina são úteis na mania e sintomas mistos; os dados sobre oxcarbazepina são inconclusivos; lamotrigina, topiramato e gabapentina isoladamente não são mais efetivos que placebo, e os efeitos de outros anticonvulsivantes permanecem incertos.<sup>50</sup> Ademais, alguns tratamentos emergentes parecem ser úteis, mas aguardam estudos adicionais, devendo-se reservá-los para situações excepcionais, como é o caso de cariprazina (antipsicótico), MEM-1003 (antagonista de canal de cálcio), memantina (antagonista NMDA), tamoxifeno (antagonista de receptor de estrogênio) e pentazocina (antagonista do receptor opioide *kappa* ).<sup>50</sup>

Outro tratamento emergente é a loxapina, um antipsicótico típico, na apresentação gasosa. Embora a agência sanitária norte-americana (FDA) tenha aprovado o gás de loxapina em 2012, com vistas à contenção da agitação na esquizofrenia e mania, os resultados dos ensaios clínicos ainda aguardam uma avaliação mais sistemática, inclusive com amostras de bipolares refratários. Outro aspecto a ser considerado é que a loxapina inalada produz os efeitos colaterais típicos de um antipsicótico de primeira geração, além de potencialmente levar à irritação de vias aéreas e ao broncoespasmo.<sup>51</sup>

Entre os tratamentos biológicos não farmacológicos, a ECT representa uma alternativa de tratamento consistente para os transtornos do humor, tanto na fase aguda como na de manutenção do tratamento, com significativas taxas de remissão; contudo, tem sido reservada para os casos refratários.<sup>52</sup> A ECT tem se mostrado eficaz não só no controle da mania e da depressão bipolar refratárias, mas também de estados mistos e ciclagem rápida.<sup>53</sup> Além disso, algumas evidências sugeriram que sessões de manutenção periódicas ou contínuas seriam úteis para evitar recaídas dos casos refratários. Ainda assim, a associação de ECT a um estabilizador do humor e/ou antipsicótico pode ser necessária para a obtenção de resposta clínica; contudo, o uso de psicotrópicos na vigência da ECT permanece controverso quanto à ocorrência de efeitos adversos (p. ex., convulsões).<sup>54</sup>

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) ainda não obteve um escopo de evidências que embase sua aplicação na vigência de episódios maníacos. Grisaru e colaboradores verificaram, em fins da década de 1990, que a EMTr obtinha melhora sintomática da mania se aplicada em alta frequência na região frontal dorsolateral direita, lateralmente oposto ao efeito na depressão.<sup>55</sup> Os resultados de estudos posteriores foram, todavia, inconclusivos, e o fato de as medicações terem sido mantidas durante procedimentos de pesquisa permite supor um papel adjuvante da EMTr no tratamento da mania.

A árvore de decisão clínica baseada em hierarquia de evidências não se altera substancialmente no manejo da mania refratária, mas, uma vez configurada a refratariedade, o clínico deve ponderar que os agentes entre si possuem conjuntos valorativamente desiguais de evidência quanto a eficácia, segurança e tolerabilidade (p. ex., olanzapina vs. ziprasidona, ou clozapina vs. cariprazina como agentes de terceira linha). Nesse sentido, os antipsicóticos de segunda geração se destacam no controle da mania aguda por seus efeitos estabilizadores do humor e rapidez de ação, mas olanzapina, aripiprazol e clozapina aparecem em mais estudos com resultados positivos na refratariedade. Entre os antipsicóticos de primeira geração, haloperidol e clorpromazina se mantêm como opções, conquanto venham sendo evitados em virtude do perfil de efeitos colaterais. Inúmeros estudos têm demonstrado benefícios adicionais da terapia combinada de estabilizadores do humor clássicos com antipsicóticos para casos refratários, porém a literatura não esclarece em que medida é necessária para o manejo desses pacientes. Entre as técnicas de neuromodulação, a ECT tem uma base empírica e científica consolidada no tratamento dos transtornos do humor refratários, podendo ser associada a farmacoterapia quando insuficiente em monoterapia, a despeito de haver algumas reservas quanto a questões de segurança (p. ex., medicamentos que reduzem o limiar de convulsão). A fim de beneficiar o paciente, o clínico individualizará o tratamento, com base no conjunto de dados obtidos durante a consulta e na literatura.

## **DEPRESSÃO BIPOLAR**

A depressão bipolar é não só a fase mais duradoura do TB, mas também aquela que resulta em maiores prejuízos no funcionamento psicossocial.

Mesmo em períodos de eutímia, sintomas residuais depressivos são comuns, dificultando a retomada das atividades diárias habituais do paciente bipolar.

Infelizmente, mais ensaios controlados e metanálises foram dispensados à mania do que à depressão bipolar, redundando, muitas vezes, em achados inconclusivos. Uma revisão sistemática demonstrou também que somente sete ensaios clínicos randomizados foram encontrados quando o critério de depressão bipolar aplicado foi o insucesso terapêutico de pelo menos dois fármacos, sendo um ou mais deles estabilizador do humor.<sup>56</sup> Assim, a escassez de estudos avaliando a eficácia de medicamentos já existentes, ou mesmo de pesquisas sobre novos fármacos para a depressão bipolar, tem contribuído para um exíguo arsenal de primeira linha (p. ex., apenas lítio, combinação de fluoxetina-olanzapina, quetiapina e lurasidona obtiveram aprovação da FDA para a depressão bipolar).

Ante o desafio em manejar a fase depressiva do TB, tem-se buscado o desenvolvimento estratégias baseadas em evidências (Tab. 17.6). Na última década, os antipsicóticos atípicos olanzapina e quetiapina passaram à condição de fármacos de primeira linha no tratamento da depressão bipolar, assim como houve flexibilização do uso de antidepressivos no TB, mediante associação com um antipsicótico ou estabilizador do humor.<sup>8,38,39</sup> Adicionalmente, o antipsicótico lurasidona permaneceu como agente de segunda linha na versão 2013 das diretrizes da CANMAT/ISBD, mas seus resultados em dois ensaios clínicos controlados foram promissores, e sua categoria de recomendação poderá ser de primeira linha na próxima atualização da *guideline*.<sup>8</sup> Para conhecimento da árvore de decisão proposta pela CANMAT/ISBD, recomenda-se a leitura do texto original.

**TABELA 17.6**

Recomendações de tratamento depressão bipolar aguda segundo o CANMAT/ISBD

Recomendação		Tratamento
Primeira linha	Nível 1 ou 2 de evidência, mais suporte clínico para eficácia e segurança	<i>Monoterapia</i> : Li, LMT, QTP/QTP XR, <i>Combinação</i> : Li/VPA+ISRS OLZ+ISRS Li+VPA Li/VPA+BUP
Segunda linha	Nível 3 de evidência ou suporte clínico adicional maior para eficácia e segurança	<i>Monoterapia</i> : VPA, LRD <i>Combinação</i> : QTP+ISRS MDF adjuntivo Li/VPA+LMT

Terceira linha	Nível 4 de evidência ou suporte clínico adicional maior para eficácia e segurança	Li/VPA+LRD <i>Monoterapia</i> : CBZ, OLZ, ECT <i>Combinação</i> : Li+CBZ, Li+PMX Li/VPA +VLX Li+IMAO, Li/VPA/AAs+ATC Li/VPA/CBZ+ISRS+LMT QTP+LMT
Não recomendados	Nível 1 ou 2 de evidência para falta de eficácia	<i>Monoterapia</i> : GBT, ARP, ZPD <i>Combinação</i> : ZPD ou LVT adjuntivo

Li = lítio; LMT = lamotrigina; QTP = quetiapina; VPA = valproato; ISRS = inibidor seletivo de recaptação de serotonina; OLZ = olanzapina; BUP = bupropiona; LRD = lurazidona; MDF = modafinil; ATC = antidepressivo tricíclico; ECT = eletroconvulsoterapia; ZPD = ziprasidona; CBZ = carbamazepina; PMX = pramipexol; VLX = venlafaxina; LVT = levetiracetam; IMAO = inibidor da monoaminoxidase; AAs = antipsicóticos atípicos; GBT = gabapentina; ARP = aripiprazol; XR = liberação prolongada.

Fonte: Adaptada de Yatham e colaboradores.<sup>8</sup>

As recomendações de tratamento para um episódio depressivo mais grave dependem do contexto em que se enquadra. Em geral, têm-se três cenários:

1. episódio sem tratamento atual
2. episódio durante tratamento com estabilizadores do humor
3. episódio refratário. No caso de refratariedade, estratégias de combinação mais complexas podem ser necessárias, algumas das quais apresentam certo risco para mania (p. ex., tricíclicos e venlafaxina) ou mesmo de resultados incertos, como no caso dos agentes novos ou experimentais<sup>57</sup>

Na depressão bipolar, o lítio tem um importante efeito na profilaxia de novos episódios e na redução do comportamento suicida. Uma vez que haja falhas com os agentes de primeira linha, a associação de lítio, combinado ou adjuntivo – em especial com outros estabilizadores do humor, antipsicóticos atípicos e antidepressivos –, encontra amparo como opções de segunda ou terceira linha.<sup>8,11,38</sup>

Os anticonvulsivantes têm sido usados durante a depressão bipolar, contudo há escassez de informações acerca de sua eficácia para os casos refratários. Dados têm sugerido que a lamotrigina é eficaz no tratamento dessa condição e na prevenção de recorrências desse polo afetivo, mas nem sempre se replicam tais resultados.<sup>15,56</sup> Não obstante o importante papel do valproato como estabilizador do humor na mania e estados mistos, revisões sistemáticas e metanálises indicaram frágil superioridade deste em relação ao



placebo na depressão bipolar aguda, salvo quando associado a lítio ou antipsicóticos. <sup>58-61</sup> Dois estudos duplos-cegos encontraram resultados positivos da carbamazepina na depressão bipolar, contudo não há informações adicionais quanto a sua prescrição em caso de refratariedade. <sup>62,63</sup> Encontraram-se um estudo não controlado (n = 34) com bipolares refratários e outro duplo-cego (n = 36) que reportavam melhora adicional dos sintomas depressivos quando do uso adjuvante do topiramato a estabilizadores do humor, porém os possíveis efeitos antidepressivos desse fármaco não parecem ter despertado o interesse para avaliação em novos ensaios. <sup>64,65</sup>

Um ensaio aberto (n = 38) avaliou quetiapina (dose média de 188 mg/dia) associada a lamotrigina (204,2 mg/dia) para deprimidos bipolares refratários a um desses tratamentos isoladamente. <sup>66</sup> No seguimento de três meses, houve aumento das taxas de resposta, diminuição dos sintomas subsindrômicos e melhora nos escores da CGI e na Escala de Funcionamento Global (Global Assessment of Functioning); todavia, cerca de um quinto dos pacientes não tolerou a combinação ou precisou de farmacoterapia adicional. Assim, esses resultados devem ser vistos com cautela.

Embora útil na mania, o aripiprazol mostrou limitada evidência de efeitos benéficos no tratamento de casos resistentes de depressão bipolar. Além disso, acatisia, agitação, elevação patológica do humor e confusão mental podem ocorrer em cerca de metade dos pacientes tratados. <sup>67,68</sup>

A lurasidona, um antipsicótico atípico com potente afinidade de ligação como antagonista D2, 5-HT<sub>2A</sub> e atividade de agonista parcial para receptores 5-HT<sub>1A</sub>, foi aprovada no início da década de 2010 pela FDA para tratamento da depressão bipolar, tanto em monoterapia como adjuntivamente com lítio ou valproato. <sup>69</sup> Os efeitos colaterais mais frequentes da lurasidona incluem acatisia e sintomas extrapiramidais. Entretanto, esse fármaco parece ter um perfil de tolerabilidade favorável em relação a ganho de peso e distúrbios metabólicos quando comparado a outros antipsicóticos. <sup>69</sup> Em um ensaio clínico controlado duplo-cego randomizado (grupo teste: n = 183; grupo placebo: n = 165), a medicação foi adicionada ao tratamento de pacientes que previamente não responderam a lítio ou valproato, obtendo-se melhora da depressão e nível de funcionamento em relação à linha de base. <sup>70</sup>

As evidências disponíveis sobre os antidepressivos no TB são notavelmente inconsistentes e limitadas quanto à eficácia em curto prazo e ausentes no que se refere a efeito protetor de longo prazo contra recorrências



em fases depressivas.<sup>71</sup> Também há preocupações quanto à indução de viradas maníacas, sobretudo em bipolares tipo I, porém as elevações de humor associadas aos medicamentos podem ser menor do que se acreditava.<sup>72</sup> Além disso, não há evidências de que os antidepressivos alterem de modo significativo o risco de suicídio, comum em pacientes bipolares. Não obstante a importância clínica da refratariedade, poucos ensaios randomizados controlados de fármacos dessa categoria (novos ou antigos) foram realizados na fase depressiva do TB, com ou sem resistência, o que, em parte, reflete o receio de indução de mania ou hipomania.<sup>71</sup> Entre os antidepressivos, os que estão associados com maior risco de mania são os tricíclicos e a venlafaxina, enquanto bupropiona e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) parecem ter menor risco potencial de virada.<sup>72</sup> Uma vez que não haja resposta a lítio, outro estabilizador, lamotrigina ou antipsicótico atípico, parece razoável considerar-se a adição de um ISRS ou bupropiona, especialmente com um estabilizador do humor ou antipsicótico.<sup>8,38</sup> Como exceção, tem-se, hoje, a combinação fluoxetina-olanzapina, que é considerada opção de primeira linha na depressão bipolar.<sup>8,38</sup> Ao se prescrever um antidepressivo na fase depressiva do TB, é importante orientar o paciente a relatar quaisquer alterações abruptas de humor no sentido da (hipo)mania e, uma vez alcançada a remissão, não mantê-lo por mais de oito semanas, após o que haveria maior risco de ciclagem rápida.<sup>73</sup>

Quanto às terapias de neuromodulação, a ECT se manteve como opção para os casos mais graves, e a EMTr, embora não tenha recebido recomendação formal nas *guidelines* mais recentes, obteve aprovação das agências sanitárias norte-americana e europeia, bem como da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), no Brasil. Poucos ensaios randomizados controlados avaliaram a ECT na mania e na depressão bipolar, e nenhum nos estados mistos; não obstante, esses estudos reportaram consistentemente eficácia clínica significativa, com a maioria dos pacientes refratários à farmacoterapia respondendo à ECT.<sup>74</sup> Da mesma maneira, houve poucos estudos investigando a EMTr na depressão bipolar, mas há indícios de que ela também pode ser útil isoladamente ou como adjuvante à farmacoterapia na depressão refratária, inclusive mediante sessões de manutenção a fim de prevenir recaídas.<sup>75</sup>

Alguns agentes não têm recomendação formal para uso na depressão bipolar, mas, tendo em vista sua ação sobre os possíveis mecanismos

fisiopatológicos do TB, estão obtendo interesse crescente como recurso para os casos refratários que não responderam a nenhuma das estratégias anteriores.

A cetamina é um anestésico com ação antagonista NMDA, que também exerce efeitos sobre o transporte de monoaminas e receptores opioides. A medicação tem obtido resultados promissores em ensaios controlados em pacientes graves e com ideação suicida, sendo que uma metanálise recente apontou sua eficácia em curto prazo (em até 7 dias), com pico de ação 24h após a infusão; entretanto, testes adicionais são necessários a fim de estabelecer que papel terá a cetamina no tratamento da depressão.<sup>76</sup>

A memantina, outro antagonista NMDA usado no tratamento da doença de Alzheimer, tem obtido resultados encorajadores em estudos abertos e controlados como terapia combinada (doses variando de 5 a 30 mg/dia) com estabilizadores do humor na depressão bipolar.<sup>77</sup>

O pramipexol, um agonista do receptor dopinérgico D2/D3, conseguiu resultados positivos como terapia adjuvante no tratamento da depressão. Estudos controlados e abertos obtiveram resultados positivos quanto a eficácia, segurança e tolerabilidade com o uso adjuntivo de pramipexol em curto prazo, e observações retrospectivas sugerem a efetividade do composto.<sup>78</sup> Um relato de série de casos com agonistas dopaminérgico (pramipexol e ropinerol) como potencializadores de outros regimes de tratamento (com estabilizadores do humor e antidepressivos), aos quais deprimidos bipolares tipo II não responderam, sugeriu a utilidade e tolerabilidade desses agentes.<sup>79</sup> Desse modo, os agonistas dopaminérgicos têm potencial valor no TB tipos I e II.

Uma vez que na depressão frequentemente ocorrem fadiga e sonolência, os psicoestimulantes foram considerados como potenciais adjuvantes. Uma metanálise avaliou o uso de modafinil para depressão refratária, concluindo pela sua efetividade como estratégia de potencialização na depressão, mas tais resultados devem ser vistos com cautela, pois apenas dois ensaios controlados randomizados com pacientes bipolares foram incluídos (n = 342), e há outros estudos cujos resultados não corroboraram seu uso como adjuvante para o TB.<sup>80</sup> O armodafinil como adjuvante no tratamento da depressão bipolar foi avaliado em estudo multicêntrico duplo-cego randomizado controlado (n = 433), revelando superioridade significativa em

relação ao placebo na melhora dos sintomas depressivos e segurança/tolerabilidade na dose de 150 mg.<sup>81</sup>

Entre as opções para a depressão bipolar refratária, a administração de hormônios tireoidianos tem sido usada para potencializar o tratamento. Uma revisão retrospectiva de prontuários investigou os efeitos da adição de T3 (90 µg/dia) a regimes de tratamento complexos de 159 TB refratários e encontrou melhora em 85% dos casos.<sup>82</sup> Em um ensaio aberto de 13 casos de depressão refratária unipolar e bipolar e transtornos esquizoafetivos que receberam T4 em altas doses (379 mg/dia), 71% melhoraram substancialmente dos sintomas depressivos, com maior resposta entre os indivíduos bipolares.<sup>83</sup> Em contraste, houve pouca diferença de melhora em relação ao placebo em um ensaio aberto com 62 pacientes bipolares refratários que usaram 300 mg/dia de L-tiroxina.<sup>84</sup> Assim, os resultados alcançados até o presente sugerem a necessidade de investigações adicionais.

O riluzol é uma antagonista do canal de sódio e inibidor da neurotransmissão glutamatérgica, apresentando um efeito neuroprotetivo, anticonvulsivante e sedativo. O uso mais comum do medicamento é na esclerose lateral amiotrófica, mas, tendo em vista o possível papel do glutamato na neuroprogressão dos transtornos afetivos, é possível que tenha efeitos na mania e na depressão.<sup>50</sup> Em estudo aberto com 14 pacientes na vigência do tratamento com lítio, o riluzol foi aumentado progressivamente ao longo de oito semanas (dose média 150 mg/dia). Comparando-se com a linha de base, 66% dos indivíduos que receberam a medicação em dose de 200 mg/dia ou mais apresentaram diminuição dos sintomas depressivos, contra 33% quando em doses inferiores a 200 mg/dia, e não houve indução de mania durante a pesquisa.<sup>85</sup>

A árvore de decisão clínica baseada em hierarquia de evidências não se altera substancialmente no manejo da depressão bipolar resistente, mas, uma vez configurada a refratariedade, o clínico deve ponderar que os agentes diferem entre si com relação aos níveis de evidência de eficácia, segurança e tolerabilidade. Hoje, lítio, valproato, lamotrigina e antipsicóticos atípicos, sobretudo quetiapina e olanzapina, bem como a combinação fluoxetina-olanzapina, se destacam como fármacos de primeira linha para o tratamento da depressão bipolar aguda. A lurasidona foi aprovada para a depressão bipolar pela FDA e deve ser elevada como tratamento de primeira linha em *guidelines* subsequentes. Como segunda linha, diferentes combinações ou

terapias farmacológicas adjuntivas foram testadas entre estabilizadores do humor clássicos, outros anticonvulsivantes, antipsicóticos, antidepressivos e psicofármacos de classes diversas (anestésicos, psicoestimulantes, etc.). Entre as técnicas de neuromodulação, a ECT tem uma base empírica e científica consolidada no tratamento dos transtornos do humor refratários, podendo ser associada a farmacoterapia quando insuficiente em monoterapia. Diante de casos extremamente graves e em que as opções chanceladas pela literatura são malsucedidas, explorar novos alvos terapêuticos (p. ex., a via do glutamato, mecanismos anti-inflamatórios), cujos estudos controlados de prova de conceito se mostraram promissores, pode fazer muita diferença na evolução clínica.

## **Outros agentes e modalidades terapêuticas**

Vários outros tipos de intervenção foram tentadas a fim de contribuir para a estabilização do humor, a recuperação funcional e a qualidade de vida do paciente com TB. A seguir, serão revisados o papel de outros agentes e intervenções para o transtorno não descritas anteriormente.

As mudanças cíclicas de energia, da ativação motora e do ciclo sono-vigília no transtorno sugerem importante relação com os ritmos cronobiológicos e as manifestações psicopatológicas dos episódios afetivos no TB. As perturbações do ciclo sono-vigília e dos ritmos biológicos também são conhecidas por sua associação com funções metabólicas, cognição e aumento do risco de suicídio.<sup>86</sup> Assim, intervenções terapêuticas sobre os ritmos biológicos que estão sendo desenvolvidas (p. ex., privação do sono, avanço de fase do sono, fototerapia) pretendem acrescentar não só melhora sintomática com menos efeitos colaterais, mas também atuar sobre uma parcela dos mecanismos fisiopatológicos do TB.<sup>87</sup>

Os estudos sobre cronoterapia na doença bipolar têm mostrado resultados promissores como terapia adjuvante. Ciclos de privação do sono seguidos de fototerapia foram aplicados a 141 indivíduos com depressão bipolar (83% refratários) tomando lítio, e após uma semana 70% deles apresentaram redução dos escores da HAM-D, enquanto a ideação suicida persistiu até um mês depois do tratamento para 55%.<sup>88</sup> Um estudo randomizado também comparou a eficácia da combinação de privação de sono, fototerapia e avanço de fase em relação ao tratamento com estabilizadores do humor e

antidepressivos sem a cronoterapia, verificando melhora dos sintomas depressivos em 48 horas.<sup>89</sup> Para a mania, dois estudos utilizaram períodos mais prolongados de repouso, escuridão e controle de estímulos em bipolares tipo I com ciclagem rápida, contribuindo para a estabilização do humor.<sup>90,91</sup>

Os psicofármacos também têm sido utilizados no sentido de promover maior regularidade do ciclo sono-vigília no TB. Antidepressivos como trazodona, mirtazapina e agomelatina podem ser úteis ao promover o sono nesses pacientes e evitar o uso prolongado de benzodiazepínicos, podendo-se minimizar o risco de indução de mania por meio de doses mais baixas associadas a estabilizadores do humor.<sup>92</sup> Embora úteis no controle de sintomas agudos de ansiedade, agitação e insônia, os benzodiazepínicos não se mostraram úteis na estabilização de humor no TB tipo I ou II quando associados a lítio ou quetiapina em um ensaio multicêntrico randomizado (n = 482).<sup>93</sup>

No dia a dia da clínica, é importante rastrear e revisar sistematicamente a presença de distúrbios do sono, como também procurar identificar fatores que interfiram no seu padrão, como hábitos, medicações e comorbidades. Deve-se, portanto, orientar o paciente quanto a medidas de higiene do sono, que podem favorecer a regularidade dos ritmos biológicos, como também instruí-lo para o automonitoramento do ciclo sono-vigília, o que colabora na identificação precoce de alterações no curso do TB.<sup>94</sup>

O nível de atividade física em pacientes bipolares foi associado à qualidade do sono, como também a correlatos de gravidade da doença. Em uma revisão sistemática, baixo sentido de autoeficácia, presença de comorbidades médicas, baixo grau de instrução e isolamento social foram correlatos mais consistentemente associados com menor nível de atividade física.<sup>95</sup> O exercício físico parece contribuir para a diminuição da ativação de mecanismos relacionados à resposta de estresse, bem como na regulação do humor e do sono, e contribui na redução de fatores de risco à saúde física, como obesidade.<sup>96</sup>

A terapia interpessoal e dos ritmos sociais parte da observação de que os ritmos circadianos guardam relação com as rotinas sociais (p. ex., hora de comer e dormir). A maior vulnerabilidade no enfrentamento de estressores no TB e a instabilidade gerada por estes nas relações sociais e rotinas têm sido associadas a perturbações nos ritmos circadianos. Assim, o restabelecimento de rotinas e a melhora nas relações podem favorecer o alcance da eutímia.<sup>97</sup>

As abordagens psicossociais asseguraram lugar no tratamento do TB como terapia adjuvante. Uma metanálise mostrou resultados consistentes da terapia cognitivo-comportamental na redução de sintomas, promoção de adesão e melhora na qualidade de vida, mas efeitos pouco significativos na prevenção de episódios de humor.<sup>98</sup> Outras psicoterapias também apresentam evidências provenientes de metanálises de que potencializam o tratamento farmacológico, não somente por aumentar a adesão, mas também por ensinar automonitoramento e favorecer a melhora do funcionamento interpessoal e comunicação familiar.<sup>99</sup> Apesar dos diferentes referenciais teóricos, a psicoeducação perpassa o trabalho das psicoterapias e tenta prover o *insight* de doença, o treinamento para identificação de sintomas precocemente e o desenvolvimento de estratégias de enfrentamento com a participação ativa do paciente. Não obstante, estudos adicionais são necessários para prevenir recaídas e enriquecer as atuais intervenções psicossociais no processo de estabilização e fortalecimento do paciente perante as alterações do ambiente.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TB apresenta um caráter cíclico e recorrente de suas fases de humor (mania e depressão), mas frequentemente apresenta sintomas afetivos e cognitivos entre os episódios. A depressão bipolar costuma ocupar mais dias de doença se comparada à mania e, não raro, é confundida com quadros unipolares. Estima-se que significativa parcela de pacientes bipolares seja refratária. Apesar de a refratariedade constituir um desafio terapêutico, a investigação do tratamento para esses casos é minoritária no conjunto da literatura e tem utilizado diferentes definições. O diagnóstico de TB refratário pode ser melhorado mediante a utilização de critérios claros e de uma abordagem probabilística no diagnóstico diferencial. As grandes diferenças metodológicas e a quantidade de resultados inconclusivos dos estudos não permitem elaborar um algoritmo específico para o TB refratário. Assim, as recomendações gerais providas por *guidelines* especializadas, as quais são baseadas em uma hierarquia de evidências, continuam guiando a árvore de decisão nesses casos. Entretanto, em inúmeras situações de refratariedade, o clínico poderá utilizar tratamentos inovadores, cujos níveis de evidência ainda são preliminares. A farmacoterapia continua sendo tratamento principal do TB em suas diferentes fases, mas a ECT tem notáveis resultados para



casos refratários. Além disso, as psicoterapias baseadas em evidência e a psicoeducação têm relevante papel no tratamento do transtorno. Por fim, este capítulo destaca o conhecimento relativamente pequeno em relação ao TB refratário. Espera-se que nos próximos anos surjam na literatura ensaios clínicos de larga escala, controlados e com critérios de inclusão claros (i. e., definição de refratariedade mais consensual), os quais venham a iluminar a tomada de decisão clínica.

## REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
2. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
3. Castelo MS, Hyphantis TN, Macedo DS, Lemos GO, Machado YO, Kapczinski F, et al. Screening for bipolar disorder in the primary care: a Brazilian survey. *J Affect Disord*. 2012;143(1-3):118-24.
4. Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, Luckenbaugh DA, Leverich GS, et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9(5):531-5.
5. Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder: *J Affect Disord*. 2014;169 Suppl 1:S12-6.
6. Berk M, Brnabic A, Dodd S, Kelin K, Tohen M, Malhi GS, et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord*. 2011;13(1):87-98.
7. Fountoulakis KN, Kasper S, Andreassen O, Blier P, Okasha A, Severus E, et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;262 Suppl 1:1-48.
8. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):1-44.
9. Frecska E, Kovacs AI, Balla P, Falussy L, Ferencz A, Varga Z. The message of the survival curves: I. Composite analysis of long-term treatment studies in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2012;14(3):155-64.
10. Goldberg JF, Harrow M, Grossman LS. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. *Am J Psychiatry*. 1995;152(3):379-84.
11. Fountoulakis KN. Refractoriness in bipolar disorder: definitions and evidence-based treatment. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(3):227-37.
12. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2009;11(5):453-73.
13. Sachs GS. Treatment-resistant bipolar depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19(2):215-36.
14. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders.

- Am J Psychiatry. 2013;170(11):1249-62.
15. Poon SH, Sim K, Sum MY, Kuswanto CN, Baldessarini RJ. Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 2012;14(6):573-84.
  16. McIntyre RS, Yoon J. Efficacy of antimanic treatments in mixed states. *Bipolar Disord*. 2012;14 Suppl 2:22-36.
  17. Berlim MT, Fleck MP. "Quality of life": a brand new concept for research and practice in psychiatry. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(4):249-52.
  18. Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, Huggins T, Lantz C, Denicoff KD, et al. The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(1):9-15.
  19. Tamayo JM, Zarate CA Jr, Vieta E, Vazquez G, Tohen M. Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(6):813-32.
  20. Vieta E, Langosch JM, Figueira ML, Souery D, Blascocolmenares E, Medina E, et al. Clinical management and burden of bipolar disorder: results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(8):1719-32.
  21. Goldberg JF, Brooks JO 3rd, Kurita K, Hoblyn JC, Ghaemi SN, Perlis RH, et al. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(2):155-62.
  22. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Coryell W, Leon AC, Maser JD, et al. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(4):386-94.
  23. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, Keck PE, Jr., McElroy SL, Altshuler LL, et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(7):864-72.
  24. Post RM. Acquired lithium resistance revisited: discontinuation-induced refractoriness versus tolerance. *J Affect Disord*. 2012;140(1):6-13.
  25. Treuer T, Tohen M. Predicting the course and outcome of bipolar disorder: a review. *Eur Psychiatry*. 2010;25(6):328-33.
  26. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(9):851-5.
  27. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005;67(1):1-8.
  28. Mago R, Borra D, Mahajan R. Role of adverse effects in medication nonadherence in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2014;22(6):363-6.
  29. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs*. 2013;27(12):1021-48.
  30. Plante DT, Winkelman JW. Sleep disturbance in bipolar disorder: therapeutic implications. *Am J Psychiatry*. 2008;165(7):830-43.
  31. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(3):106-15.
  32. Del-Ben C, Rodrigues C, Zuairi A. Reliability of the Portuguese version of the structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) in a Brazilian sample of psychiatric outpatients. *Braz J Med Biol Res*. 1996;29(12):1675-82.
  33. Kapczinski F, Magalhães PVS, Balanzá-Martinez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS, et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(5): 354-63.



34. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Kogan JN, Sachs GS, et al. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007;164(9):1340-7.
35. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacol*. 2011;36(2):375-89.
36. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9799):1306-15.
37. Veselinovic T, Paulzen M, Grunder G. Cariprazine, a new, orally active dopamine D2/3 receptor partial agonist for the treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(11):1141-59.
38. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(2):85-116.
39. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2009;23(4):346-88.
40. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of cotherapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(1):12-20.
41. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(4):442-55.
42. Glauser TA, Cerenzia W, Wiley S, Howson A, Thase M. Identifying psychiatrists' practice patterns when managing depression in patients with bipolar I disorder: a descriptive study to inform education needs. *Postgrad Med*. 2013;125(1):144-53.
43. Li XB, Tang YL, Wang CY, de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2015;17(3):235-47.
44. Sayyaparaju KK, Grunze H, Fountoulakis KN. When to start aripiprazole therapy in patients with bipolar mania. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:459-70.
45. Brown R, Taylor MJ, Geddes J. Aripiprazole alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD005000.
46. Chen J, Muzina DJ, Kemp DE, Conroy C, Chan P, Serrano MB, et al. Safety and efficacy of olanzapine monotherapy in treatment-resistant bipolar mania: a 12-week open-label study. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(8):588-95.
47. Vieta E, Reinares M, Corbella B, Benabarre A, Gilaberte I, Colom F, et al. Olanzapine as long-term adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(5):469-73.
48. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Siamouli M, Yatham LN. Treatment of mixed bipolar states. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(7):1015-26.
49. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Yatham LN. A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013;15(2):115-37.
50. El-Mallakh RS, Elmaadawi AZ, Gao Y, Lohano K, Roberts RJ. Current and emerging therapies for the management of bipolar disorders. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2011;3:189-97.
51. Citrome L. Inhaled loxapine for agitation revisited: focus on effect sizes from 2 Phase III randomised controlled trials in persons with schizophrenia or bipolar disorder. *Int J Clin Pract*. 2012;66(3):318-25.
52. Medda P, Toni C, Perugi G. The mood-stabilizing effects of electroconvulsive therapy. *J ECT*.

- 2014;30(4):275-82.
53. Medda P, Mauri M, Fratta S, Ciaponi B, Miniati M, Toni C, et al. Long-term naturalistic follow-up of patients with bipolar depression and mixed state treated with electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2013;29(3):179-88.
  54. Petrides G, Tobias KG, Kellner CH, Rudorfer MV. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: review of the literature. *Neuropsychobiology*. 2011;64(3):129-40.
  55. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry*. 1998;155(11):1608-10.
  56. Sienaert P, Lambrechts L, Dols A, De Fruyt J. Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):61-9.
  57. Kohler S, Gaus S, Bschor T. The challenge of treatment in bipolar depression: evidence from clinical guidelines, treatment recommendations and complex treatment situations. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(2):53-9.
  58. Selle V, Schalkwijk S, Vazquez GH, Baldessarini RJ. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(2):43-52.
  59. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010;124(3):228-34.
  60. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010;122(1-2):1-9.
  61. Vieta E, Locklear J, Gunther O, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(5):579-90.
  62. El-Mallakh RS, Salem MR, Chopra A, Mickus GJ, Penagaluri P, Movva R. A blinded, randomized comparison of immediate-release and extended-release carbamazepine capsules in manic and depressed bipolar subjects. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22(1):3-8.
  63. Zhang ZJ, Tan QR, Tong Y, Li Q, Kang WH, Zhen XC, et al. The effectiveness of carbamazepine in unipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2008;109(1-2):91-7.
  64. Vieta E, Torrent C, Garcia-Ribas G, Gilabert A, Garcia-Pares G, Rodriguez A, et al. Use of topiramate in treatment-resistant bipolar spectrum disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(4):431-5.
  65. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Sagman D, Kennedy SH. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. *Bipolar disorders*. 2002;4(3):207-13.
  66. Ahn YM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC, Ketter TA. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry*. 2011;23(1):17-24.
  67. Ketter TA, Wang PW, Chandler RA, Culver JL, Alarcon AM. Adjunctive aripiprazole in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry*. 2006;18(3):169-72.
  68. Kemp DE, Gilmer WS, Fleck J, Straus JL, Dago PL, Karaffa M. Aripiprazole augmentation in treatment-resistant bipolar depression: early response and development of akathisia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(2):574-7.
  69. Sanford M, Dhillon S. Lurasidone: a review of its use in adult patients with bipolar I depression. *CNS Drugs*. 2015;29(3):253-63.
  70. Loebel A, Cucchiari J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J, et al. Lurasidone as adjunctive therapy

with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014;171(2):169-77.

71. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1249-62.
72. Tondo L, Vazquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(6):404-14.
73. Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, Borrelli D, Baldassano CF, Kelley ME, et al. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(4):372-80.
74. Loo C, Greenberg B, Mitchell P. Nonpharmacotherapeutic Somatic Treatments for Bipolar Disorder (ECT, DBS, rTMS). *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;5:285-302.
75. Loo C, Katalinic N, Mitchell PB, Greenberg B. Physical treatments for bipolar disorder: a review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *J Affect Disord*. 2011;132(1-2):1-13.
76. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Fleck MP, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med*. 2015;45(4):693-704.
77. Koukopoulos A, Serra G, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Serra G. The sustained mood-stabilizing effect of memantine in the management of treatment resistant bipolar disorders: Findings from a 12-month naturalistic trial. *J Affect Disord*. 2012;136(1-2):163-6.
78. Dell'Osso B, Ketter TA. Assessing efficacy/effectiveness and safety/tolerability profiles of adjunctive pramipexole in bipolar depression: acute versus long-term data. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(6):297-304.
79. Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Frare F, Akiskal H. Adjunctive dopamine agonists in treatment-resistant bipolar II depression: an open case series. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34(4):137-41.
80. Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CH. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(11):1101-7.
81. Calabrese JR, Frye MA, Yang R, Ketter TA. Efficacy and safety of adjunctive armodafinil in adults with major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(10):1054-61.
82. Kelly T, Lieberman DZ. The use of triiodothyronine as an augmentation agent in treatment-resistant bipolar II and bipolar disorder NOS. *J Affect Disord*. 2009;116(3):222-6.
83. Bauer M. Thyroid hormone augmentation with levothyroxine in bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2002;1:109-10.
84. Stamm TJ, Lewitzka U, Sauer C, Pilhatsch M, Smolka MN, Koeberle U, et al. Supraphysiologic doses of levothyroxine as adjunctive therapy in bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(2):162-8.
85. Zarate CA, Jr., Quiroz JA, Singh JB, Denicoff KD, De Jesus G, Luckenbaugh DA, et al. An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2005;57(4):430-2.
86. Robillard R, Naismith SL, Hickie IB. Recent advances in sleep-wake cycle and biological rhythms in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(10):402.
87. Dallaspezia S, Benedetti F. Chronobiological therapy for mood disorders. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(7):961-70.
88. Benedetti F, Riccaboni R, Locatelli C, Poletti S, Dallaspezia S, Colombo C. Rapid treatment

- response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(2):133-40.
89. Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, Bunney BG, DeModena A, Golshan S, et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;66(3):298-301.
  90. Wirz-Justice A, Quinto C, Cajochen C, Werth E, Hock C. A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest, and light. *Biol Psychiatry*. 1999;45(8):1075-7.
  91. Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, Lowe CH, Barker C, Leibenluft E. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatry*. 1998;43(11):822-8.
  92. Wichniak A, Jarkiewicz M, Okruszek L, Wierzbicka A, Holka-Pokorska J, Rybakowski JK. Low Risk for Switch to Mania during Treatment with Sleep Promoting Antidepressants. *Pharmacopsychiatry*. 2015;19:19.
  93. Bobo WV, Reilly-Harrington NA, Ketter TA, Brody BD, Kinrys G, Kemp DE, et al. Effect of adjunctive benzodiazepines on clinical outcomes in lithium- or quetiapine-treated outpatients with bipolar I or II disorder: results from the Bipolar CHOICE trial. *J Affect Disord*. 2014;161:30-5.
  94. Doghramji PP. Practical diagnostic strategies and tools for insomnia. *Postgrad Med*. 2004;116(6 Suppl Insomnia):14-22.
  95. Vancampfort D, Correll CU, Probst M, Sienaert P, Wyckaert S, De Herdt A, et al. A review of physical activity correlates in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;145(3):285-91.
  96. Hamer M, Endrighi R, Poole L. Physical activity, stress reduction, and mood: insight into immunological mechanisms. *Methods Mol Biol*. 2012;934:89-102.
  97. Frank E, Swartz HA, Boland E. Interpersonal and social rhythm therapy: an intervention addressing rhythm dysregulation in bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(3):325-32.
  98. Szentagotai A, David D. The efficacy of cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a quantitative meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(1):66-72.
  99. Miklowitz DJ, Scott J. Psychosocial treatments for bipolar disorder: cost-effectiveness, mediating mechanisms, and future directions. *Bipolar Disord*. 2009;11 Suppl 2:110-22.

**18**



# Comportamento suicida e transtorno bipolar

**Mario Aranha**  
**André C. Caribé**  
**Fabiana Nery**  
**Amanda Galvão-de Almeida**  
**Marlos Vasconcelos Rocha**  
**Ângela M. A. Miranda-Scippa**

## INTRODUÇÃO

O suicídio é um grave problema de saúde pública, responsável por aproximadamente 1 milhão de mortes por ano no mundo. <sup>1</sup> Estima-se que, para cada ato consumado, ocorram de 10 a 40 tentativas de suicídio (TSs). <sup>2</sup> A TS foi definida por Ayd, em 1995, como qualquer ato de ameaça à vida e que tenha sido cometido com a intenção de por-lhe fim. Esse tipo de comportamento engloba atitudes variadas, desde os atos mais simples de autoagressão e que não necessitam de atenção médica até ações mais graves, nas quais a hospitalização do paciente é necessária. <sup>3</sup> Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as TSs no mundo foram responsáveis por 1,4% dos prejuízos globais causados por todas as doenças, e estima-se que esse índice alcance 2,4% em 2020. <sup>4</sup>

O suicídio geralmente é uma complicação das doenças psiquiátricas. Mais de 90% das vítimas apresentam uma patologia psiquiátrica diagnosticável,

assim como a grande maioria das pessoas que tentam pôr fim à própria vida.<sup>3</sup> Entre todas as patologias psiquiátricas, o transtorno bipolar (TB) é aquela associada ao maior risco de suicídio.<sup>5</sup>

O comportamento suicida (CS) apresenta-se como uma questão fundamental no manejo de indivíduos bipolares por diversas razões. As taxas de suicídio nesses pacientes são 60 vezes maiores que aquelas observadas na população em geral, e cerca de 20 a 50% deles tiveram, pelo menos, uma TS ao longo da vida. A mortalidade por suicídio nessa população atinge índices entre 11 e 19%.<sup>6,7</sup>

O CS é um fenômeno complexo e multidimensional que pode ser influenciado por características genéticas, sociodemográficas, ambientais e culturais.<sup>4,8</sup> Apesar dessa complexidade e da necessidade da interação de múltiplas variáveis para que ele se manifeste, a presença de transtorno mental é um dos fatores mais importantes para a ocorrência desse desfecho.<sup>9</sup>

Uma pesquisa realizada em cidades norte-americanas, que avaliou o banco de dados do Estudo de Captação de Área (ECA), feito nos Estados Unidos com mais de 18 mil pacientes, relatou prevalência de uma ou mais TSs ao longo da vida de 29,2% em pacientes com TB, de 15,9% naqueles com depressão unipolar e de 4,2% em portadores de outras patologias psiquiátricas do Eixo I. De acordo com esse mesmo estudo, os pacientes bipolares têm um risco relativo para TS duas vezes maior que aqueles com depressão unipolar e seis vezes maior que as vítimas de outras patologias psiquiátricas.

No Brasil, um estudo epidemiológico de base populacional que avaliou 1.464 indivíduos, na cidade de São Paulo, mostrou uma prevalência de TS ao longo da vida de 20,8% em pacientes com TB tipo I e de 32% naqueles com tipo II. Em indivíduos com outros transtornos psiquiátricos, essa taxa foi de 1,1%.<sup>10</sup> Em outro estudo, com uma amostra de 268 pessoas bipolares, acompanhadas em um centro especializado de atendimento, a prevalência de TS ao longo da vida foi de 41%.<sup>11</sup> Em outras amostras, 25 a 56% dos pacientes com TB reportaram pelo menos uma TS ao longo da vida, e 10 a 19% morreram por suicídio.<sup>5,7</sup> Além disso, em comparação à população em geral, os pacientes bipolares podem ter risco de morte por suicídio até 30 vezes maior.<sup>12</sup>

Entretanto, apesar de o suicídio comumente apresentar-se como uma complicação das doenças mentais, a maioria dos indivíduos com transtornos



psiquiátricos nunca tentou suicídio. Dessa forma, podemos inferir que pacientes que apresentam a mesma patologia, mas diferem quanto à história de TS, podem ter características clínicas, sociodemográficas e neurobiológicas distintas. Para entender essa diferença, é fundamental a avaliação e a comparação dessas características em indivíduos com e sem história de CS.

Considerando o CS como resultado de uma combinação de fatores de risco individuais, eventos estressores desencadeantes e uma patologia psiquiátrica de base, é falha a predição da TS ou do suicídio apenas por meio de análises estatísticas de fatores de risco associados ao CS em pacientes com TB. Entretanto, uma compreensão mais detalhada dos fatores de risco associados ao CS pode contribuir para a redução das taxas tanto das tentativas como da consumação do suicídio nessa população.

## **FATORES DE RISCO**

Diversos aspectos, incluindo características sociodemográficas e clínicas, têm sido associados ao CS em pacientes com TB. A maioria das pesquisas sugere que os fatores de risco mais fortemente relacionados ao CS nessa população sejam: maior número de episódios depressivos, TB de início precoce, história prévia de TS e história familiar de suicídio.<sup>5,13</sup> Outros estudos, de forma menos consistente, apontam para outros fatores, como presença de ciclagem rápida e sintomas mistos, entre outros. Esses resultados diversos podem decorrer das várias metodologias empregadas, assim como da junção dos vários tipos de TB nas amostras avaliadas. Em relação ao gênero, estudos indicam que, no TB, o gênero feminino está associado a maior risco de TS, e o masculino, a maior letalidade por suicídio.<sup>5,7</sup>

Má qualidade de vida (QV) e eventos estressantes de vida foram associados a TS em sujeitos bipolares em alguns estudos, principalmente durante as fases depressivas da doença.<sup>14</sup> É possível que essa má QV seja reflexo da baixa capacidade de adaptação e de suporte social inadequado, fatores que podem contribuir para um risco aumentado de TS, ou que a própria presença de má QV nos seus diversos aspectos torne o indivíduo mais vulnerável ao processo de adoecimento.<sup>14</sup>

No que tange às características clínicas, a comorbidade com transtorno por abuso de substâncias foi associada a maior risco de suicídio e outras causas



não naturais de morte em pacientes com TB.<sup>13</sup> O abuso de álcool, especificamente, foi associado a maior risco de suicídio quando comparado ao uso de outras substâncias psicoativas.<sup>5</sup> Da mesma forma, transtorno da personalidade comórbido, principalmente aqueles que pertencem ao Grupo B, assim como polaridade depressiva do primeiro episódio de humor e TB tipo II, configuram características clínicas associadas a maior risco de TS.

Existem, ainda, evidências que sugerem que o tempo prolongado entre o surgimento dos primeiros sintomas do TB e o início de medicação estabilizadora do humor esteja associado a maior risco de TS, independentemente da presença de outros fatores ligados ao CS. Em estudo conduzido pelo nosso grupo, foi demonstrado que os pacientes bipolares que iniciaram o uso de estabilizador do humor cinco anos ou mais após o início da doença apresentaram risco significativamente maior de TS se comparados àqueles que haviam iniciado o tratamento em menos tempo.<sup>11</sup>

Existem evidências que sugerem que o temperamento ciclotímico esteja associado a maior risco de suicídio, provavelmente por levar o paciente a apresentar reações emocionais inadequadas a eventos estressores, o que ocasiona pior evolução da doença.<sup>15</sup> Alguns estudos relataram, ainda, que falta de esperança e prejuízo funcional são características associadas a maior probabilidade de pôr fim à própria vida.<sup>5</sup>

Não obstante, pouca atenção vem sendo dada à investigação dos possíveis fatores de proteção ao CS nos pacientes bipolares – como presença de suporte social, resiliência, estilo de vida saudável, crenças, religiosidade e objeção moral ao suicídio. De fato, no estudo de Dervic e colaboradores, foi relatado que fortes objeções morais e religiosas ao ato estão associadas a um menor risco de CS.<sup>16</sup> Na mesma linha de pesquisa, há evidências de que religiosidade também se apresenta como um importante fator protetor contra TS.<sup>17</sup> Assim, apesar de muitos fatores de risco já terem sido identificados, eles não são suficientes para prever com precisão quais pacientes bipolares irão apresentar algum tipo de CS.

## **NEUROBIOLOGIA DO COMPORTAMENTO SUICIDA**

Décadas de pesquisa têm demonstrado alterações na neuroquímica cerebral, envolvendo principalmente os sistemas serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico na neurobiologia do suicídio, visto que são cruciais na

resposta ao estresse, e seu funcionamento alterado pode ser influenciado por fatores genéticos, epigenéticos e/ou eventos de vida adversos.<sup>18</sup> Além disso, anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHA) e em outros sistemas hormonais também têm sido implicadas na fisiopatologia do CS, embora estes últimos ainda derivem de um número escasso de pesquisas. Assim, a despeito do foco na neurobiologia do CS no TB, muitas das informações disponíveis ainda são baseadas em estudos sobre depressão maior e foram reunidas nesta seção.

### **Neurotransmissão serotoninérgica**

Pacientes deprimidos com CS apresentaram níveis significativamente menores de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), metabólito da serotonina, no líquido cefalorraquidiano, se comparados a indivíduos deprimidos não suicidas ou controles.<sup>18</sup> Baixos níveis de 5-HIAA no líquido cefalorraquidiano também parecem prever TSs futuras, sobretudo aquelas de maior letalidade, assim como suicídio completo. Entre os vários subtipos de receptores de serotonina, diversos estudos *post mortem* implicam o 5-HT<sub>2A</sub>.<sup>18</sup> Trabalhos recentes demonstraram expressão aumentada desse receptor no córtex pré-frontal (CPF) e no hipocampo de vítimas de suicídio em comparação a controles. Portanto, é provável que a suprarregulação pós-sináptica da serotonina resulte de uma resposta compensatória a uma neurotransmissão serotoninérgica reduzida.<sup>18</sup>

### **Neurotransmissão noradrenérgica**

Foram encontrados poucos neurônios noradrenérgicos nos *locus ceruleus* de suicidas com depressão unipolar, assim como aumento dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos no CPF desses mesmos indivíduos. Além disso, baixos níveis urinários e plasmáticos de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), um importante metabólito da noradrenalina, foram encontrados em pacientes com CS comparados a controles. Outro estudo mostrou que a letalidade das TSs em pacientes bipolares estava negativamente correlacionada com os níveis sanguíneos de MHPG.<sup>18</sup>

### **Neurotransmissão dopaminérgica**

A neurotransmissão dopaminérgica também tem recebido crescente atenção na fisiopatologia do TB, tanto na fase maníaca quanto na depressiva.<sup>19</sup> Essa evidência se apoia tanto na eficácia dos antipsicóticos (antagonistas dopaminérgicos) no tratamento da mania quanto na ação dos psicoestimulantes (agonistas dopaminérgicos) na indução maníaca. Além disso, o uso dos antidepressivos tricíclicos, que aumentam a concentração da dopamina nas sinapses do CPF, está mais associado a viradas maníacas que o de inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRSs) em sujeitos com depressão bipolar.<sup>19</sup> Mais ainda, um estudo *post mortem* demonstrou altos níveis corticais de ácido homovanílico (HVA), metabólito da dopamina, em vítimas de suicídio e homicídio, se comparados àqueles encontrados nos indivíduos que morreram em decorrência de doença, mas não vítimas de acidentes. Níveis elevados de HVA no líquido cerebrospinal de humanos também têm sido correlacionados com agressividade.<sup>18</sup>

Além desse embasamento farmacológico, estudos de neuroimagem estrutural e funcional também sustentam o envolvimento da dopamina no TB. A interface desse conhecimento com o CS aparece quando se verifica que polimorfismos nos receptores D2 e D3 em pacientes bipolares estão mais associados a comorbidade com transtornos de ansiedade, ciclagem rápida e estados mistos, todos os quais relacionados a aumento do CS.<sup>19</sup>

## **Eixo HHA**

Com respeito ao eixo HHA, evidências consideráveis sugerem que eventos adversos precoces na vida podem produzir mudanças duradouras na regulação da resposta ao estresse em humanos. Além disso, esse eixo tem relação bidirecional com os sistemas de neurotransmissores discutidos anteriormente, razão pela qual muitos investigadores o têm examinado em vítimas de suicídio. Por exemplo, um estudo *post mortem* identificou diminuição significativa no número de receptores do fator de liberação de corticotropina (CRF) em suicidas, se comparados a controles. De forma semelhante, foi encontrado aumento da imunorreatividade ao CRF no CPF de vítimas de suicídio. Um estudo recente também demonstrou que pacientes bipolares com história prévia de TS apresentavam níveis de cortisol salivar noturno 7,4% mais elevados que os controles saudáveis. Isoladamente, o TB não esteve associado a aumento de cortisol, sugerindo um papel da

desregulação do estresse na mediação do alto risco de suicídio nesse transtorno do humor.<sup>20</sup>

Curiosamente, um estudo utilizando o teste de supressão da dexametasona (DST), uma medida usada para acessar o funcionamento do eixo HHA, mostrou que os indivíduos não supressores estão mais propensos a cometer suicídio que os supressores. De fato, uma metanálise recente, que revisou sete estudos, concluiu que a não supressão no DST aumentou em 4,6 vezes o risco de suicídio. O DST também tem sido explorado como um potencial marcador biológico para depressão, e, de fato, a não supressão do cortisol tem sido associada com gravidade e pior prognóstico de episódios depressivos maiores, sugerindo que esse possa ser um marcador estado-dependente para o risco de suicídio. É interessante ressaltar que a não supressão no DST tem sido mais frequentemente encontrada na fase depressiva do TB do que em episódios de depressão unipolar.<sup>18</sup>

## **Outros sistemas hormonais: colesterol e testosterona**

A ligação entre lipídeos e CS foi investigada em ensaios clínicos grandes e randomizados, sendo confirmada por meio de metanálises que revelaram aumento nas atividades relacionadas a violência, incluindo suicídio, em pacientes que receberam medicações redutoras de colesterol. Especificamente, os estudos clínicos sugeriram relação entre níveis de colesterol total reduzidos e CS. Uma pesquisa recente mostrou níveis de colesterol e triglicérides séricos mais baixos em homens com TB que tentaram o suicídio, quando comparados a bipolares sem CS.<sup>18</sup>

Apoio adicional para esse potencial marcador biológico vem de um estudo, no qual os parentes biológicos de portadores da síndrome de Smith-Lemli-Opitz (síndrome autossômica recessiva caracterizada por níveis anormalmente baixos de colesterol, resultantes de mutações nos genes envolvidos na biossíntese de colesterol) apresentaram um número aumentado de TS e de suicídio em comparação aos controles. Os baixos níveis de colesterol têm sido associados a diminuição da atividade serotoninérgica e do colesterol cerebral, o que pode levar a redução da plasticidade sináptica e disfunções cerebrais.<sup>21</sup>

Um estudo exploratório recente, com pacientes bipolares de ambos os gêneros, durante um episódio depressivo ou misto e que tinham história

anterior de pelo menos uma TS, demonstrou que os níveis de testosterona estiveram positivamente correlacionados tanto com o número de episódios maníacos prévios quanto com as TSs.<sup>22</sup> É importante lembrar que o colesterol é o precursor da testosterona e de outros hormônios, como o cortisol e o estrogênio. Apesar de a relação entre níveis séricos de testosterona e suicídio não ser tão consistente, este e outros andrógenos parecem estar envolvidos na fisiopatologia dos transtornos do humor e, portanto, indiretamente no CS.<sup>18</sup>

## Citocinas

As citocinas são peptídeos regulatórios que participam da defesa do hospedeiro e do reparo tecidual. Além disso, modulam as funções neuroendócrinas, o sono e o comportamento de doença (*sickness behavior*), bem como participam de processos neuroinflamatórios e degenerativos.<sup>23</sup>

O papel das citocinas na fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos e no CS está sendo vigorosamente investigado. Já existem evidências da existência de alterações imunológicas tanto no TB como no CS. De fato, em uma metanálise envolvendo pacientes bipolares, foi demonstrado aumento das citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, como as interleucinas (IL) IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), sIL-2R, sIL-6R e sTNFR1.<sup>24</sup> Em relação aos pacientes que apresentam CS, os marcadores inflamatórios IL-2, interferon  $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , TGB  $\beta$ 1 e proteína C reativa (PCR) estão aumentados no líquido cefalorraquidiano e no plasma. Além disso, níveis de RNAm ou expressão de proteínas de IL-1B, IL-4, IL-3, IL-6 e TNF- $\alpha$  estão aumentados no córtex orbitofrontal (COF) de pacientes suicidas.<sup>25</sup> Esses achados em comum denotam relação entre a disfunção imunológica no TB e no CS.

A tradução desses achados na prática clínica, porém, ainda não traz resultados promissores.<sup>26</sup> Além disso, como fator de confusão, temos a presença de taxas consideráveis de comorbidade clínica nos indivíduos bipolares, o que pode causar um viés na interpretação dos níveis das diversas citocinas. Assim, mais estudos são necessários para avaliar diretamente o papel fisiopatológico das citocinas no CS dos pacientes com transtorno mental e, especificamente, daqueles com TB.

## Genética e epigenética

Dados de pesquisa demonstram que CS e transtornos do humor ocorrem simultaneamente em famílias. Entretanto, a despeito da relevância da associação entre ambos os fenômenos, a transmissão desse comportamento é apenas parcialmente dependente daquela decorrente dos transtornos do humor.<sup>27</sup>

Entre gêmeos, a herdabilidade estimada para o suicídio varia de 21 a 50%, e, para TS, ideação suicida e planejamento, de 30 a 55%. Tanto os estudos de ligação como os de associação podem ser usados para identificar genes e vias relevantes relacionados ao suicídio. Esse campo de pesquisa amplo e crescente envolve o surgimento de novas tecnologias de *microarray* e estudos de genômica funcional, os quais podem delinear a expressão de milhares de genes e permitir estudos de genoma completo para milhares de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs).<sup>18</sup>

### ***Genética***

Uma revisão de estudos de associação que avaliaram CS e genes que codificam a serotonina e seu transportador encontrou uma correlação robusta com a região promotora da serotonina (5-HTTLPR), mas não com a variante T/C 102 do 5-HTR2A. A revisão, que incluiu uma metanálise de aproximadamente 12 estudos (n = 1.599), mostrou associação significativa entre o alelo curto (S) de baixa expressão da 5-HTTLPR e o CS.<sup>28</sup> Outros genes candidatos incluem a enzima triptofano hidroxilase 1 e 2 (TPH 1 e TPH 2), a catechol-O-metiltransferase (COMT) e a óxido nítrico sintetase tipos I e III (NOS I e NOS III). Uma análise recente de estudos de associação de genoma inteiro em pacientes com TB tipo I e II mostrou que a maior associação para TS na doença bipolar foi observada em uma região sem identificação de genes (rs1466846), enquanto cinco outros *loci* mostraram associações sugestivas. De modo geral, os resultados propuseram que é improvável que o risco herdado para suicídio nos transtornos do humor resulte de variações individuais de grande efeito.<sup>18</sup>

Genes candidatos para estudos de associação em suicídio geralmente resultam de estudos neurobiológicos prévios que identificaram muitos dos sistemas descritos anteriormente como possíveis alvos. Além disso, áreas relacionadas às neurotrofinas e aos sistemas de sinalização celular também têm sido investigadas. Uma revisão recente analisou o papel de fatores de



transcrição-chave e genes-alvo envolvidos no suicídio. A maioria dos trabalhos estudados utilizou amostras de cérebros *post mortem*, e os resultados evidenciaram anormalidades no 5-HT<sub>1A</sub>, bem como variações nas proteínas G, no efetor da fosfolipase C (PLC) e nas proteína-quinases A e C (PKA e PKC). A PKC ativa o fator de transcrição da proteína ligante ao elemento de resposta da adenosina monofosfato cíclico – AMPc – (CREB), que, por sua vez, regula a expressão de genes de plasticidade neuronal, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Esses resultados são corroborados por estudos que demonstram redução do CREB, do BDNF e dos receptores de quinase relacionada a tirosina (TrkB) em cérebros de vítimas de suicídio.<sup>18,29</sup>

### ***Epigenética***

O estudo de epigenética, um ramo relativamente novo da biologia molecular, pode ampliar a compreensão da forma como o ambiente influencia a expressão gênica, ao examinar mudanças fenotípicas não codificadas pelo DNA.<sup>18</sup> Mecanismos epigenéticos comuns incluem a metilação de DNA, a acetilação e a desacetilação de histonas e a fosforilação. Um estudo recente relatou que a DNA metiltransferase (DNMT) 3b teve expressão aumentada no CPF de suicidas, se comparados a pacientes não suicidas.<sup>30</sup> De forma semelhante, outro trabalho implicou a expressão alterada da TrkB em processos epigenéticos relacionados ao suicídio.<sup>31</sup> Entretanto, mais conhecimento é necessário para compreender como essas alterações são mediadas e sua verdadeira interferência no aumento do risco de suicídio.<sup>18</sup>

### **Impulsividade e agressividade: endofenótipos do suicídio?**

O conceito de endofenótipos suicidas candidatos também tem sido utilizado para explorar a base neurobiológica do CS nos diversos transtornos do humor. Pesquisadores têm definido endofenótipo como um “componente mensurável ao longo do percurso entre a doença e o genótipo distal”.<sup>32</sup> Endofenótipos incluem construtos neurofisiológicos, bioquímicos e neuropsicológicos, nos quais a herdabilidade e a estabilidade (estado-independência) representam componentes-chave de um marcador ideal. Em particular, a impulsividade e a agressividade têm sido consideradas

endofenótipos candidatos associados ao CS. Outras abordagens endofenotípicas incluem o estudo do prejuízo nas tomadas de decisão, condutância alterada da pele e resposta a paradigmas de neuroimagem funcional. De forma geral, todos esses construtos podem ser utilizados em conjunto com outros endofenótipos já explorados no TB, incluindo regulação anormal dos ritmos circadianos, resposta a determinados “desafios” farmacológicos, déficits cognitivos (p. ex., anormalidades de substância branca de início precoce), para melhor prever o CS.<sup>18</sup>

Com respeito aos pacientes bipolares, uma análise de regressão recente mostrou que traços agressivos ao longo da vida estavam associados com TS no passado.<sup>33</sup> É interessante notar que estudos prévios sugeriram que o lítio pode ter fortes propriedades contra o comportamento agressivo em humanos e propriedades anti-impulsivas em modelos pré-clínicos. Notadamente, de todos os tratamentos atuais para o TB, a terapia de longo prazo com o lítio é a única associada, em metanálises, a taxas reduzidas de CS e mortalidade. Prováveis alvos moleculares desse fármaco incluem o sinal de transdução mediado pelo AMPc, ativação de CREB, aumento da expressão do BDNF, a cascata de fosfatidil-inositol, a inibição de PKC, a inibição de glicogênio sintetase quinase 3 (GSK-3) e a expressão da proteína antiapoptótica 2 de linfoma de célula B (Bcl-2).<sup>18</sup> Um trabalho complementar também tem sido realizado para desenvolver modelos animais de suicídio (p. ex., agressão induzida por choque), a fim de testar componentes farmacológicos potencialmente protetores.<sup>18</sup>

Por fim, o estudo de outras síndromes com características que contribuem para o risco suicida (impulsividade aumentada) pode suscitar outros alvos neurobiológicos. Por exemplo, crianças afetadas pela síndrome de Lesch-Nyhan, uma rara condição hereditária caracterizada pela superprodução e acúmulo de ácido úrico, frequentemente apresentam um impulso irresistível de se machucar (mordendo a si mesmas ou batendo a cabeça, por exemplo). O interessante é que o alopurinol, um inibidor da xantina oxidase usado para tratar a hiperuricemia, tem-se mostrado eficaz no tratamento da mania.<sup>34</sup> A impulsividade é característica da mania, afeta a atenção e a inibição comportamental e, com frequência, resulta em TS. Ademais, um antagonista experimental do receptor D1 de dopamina está sendo atualmente avaliado para reduzir o comportamento automutilante de pacientes com a síndrome de Lesch-Nyhan (NCT01065558).<sup>18</sup>



## NEUROIMAGEM E COMPORTAMENTO SUICIDA

A relevância da pesquisa acerca da neuroimagem no suicídio encontra respaldo na necessidade de se identificarem potenciais marcadores anatômicos efetivamente úteis na predição do CS e reduzir seu risco mediante tratamento. Nesse contexto, as diversas técnicas de neuroimagem representam uma ferramenta promissora para a elucidação de regiões do encéfalo potencialmente relacionadas à vulnerabilidade ao CS e ao desenvolvimento de estratégias públicas para a prevenção do suicídio.

A maioria dos trabalhos de neuroimagem estrutural e funcional foi realizada em pacientes com CS e incluía amostras de indivíduos com e sem história de TS que apresentavam alguma doença em particular, com enfoque nos transtornos do humor, na esquizofrenia, no traumatismo craniocéfálico, nos transtornos da personalidade *borderline* e na epilepsia.<sup>35</sup> No TB, particularmente, os estudos em pacientes com CS ainda são escassos e com limitações metodológicas significativas, como amostras pequenas, pacientes em diferentes fases da doença no momento do exame, avaliação de diferentes áreas do cérebro, métodos diversos de neuroimagem estrutural e diferentes paradigmas de ativação nos estudos de neuroimagem funcional, o que dificulta bastante a interpretação dos resultados.

Em um estudo de morfometria baseada no voxel (VMB, do inglês *voxel-based morphometry*), foi demonstrado que os pacientes bipolares com história de TS apresentam volumes menores de substância cinzenta nos CPFs dorsolateral, orbitofrontal, cíngulo anterior, temporal superior e parietal quando comparados a bipolares sem história de TS. Mais ainda, o tratamento de longo prazo com o lítio proporcionou aumento dos volumes dessas mesmas áreas.<sup>36</sup> Dois trabalhos dedicados ao estudo do corpo caloso (CC) mostraram que, a despeito da ausência de diferenças significativas na área do CC entre mulheres bipolares não eutímicas com e sem história de TS, aquelas que tinham história de TS e maiores índices de impulsividade segundo a Escala de Impulsividade de Barrat (BIS-11) apresentaram menor área de joelho do CC.<sup>37</sup> Em outro estudo, conduzido pelo nosso grupo, que avaliou uma amostra de bipolares tipo I eutímicos, com e sem história de TS e também comparados a controles saudáveis, foi observado que, embora não tenha sido demonstrada diferença significativa nas áreas do CC entre as

amostras de pacientes com e sem TS, o grupo total de bipolares apresentou menores volumes de istmo e de joelho do CC, se comparado ao grupo-controle. Nesse estudo, apesar de a BIS-11 total e as subescalas atenção e ausência de planejamento apresentarem maiores pontuações nos bipolares com TS (se comparados aos bipolares sem TS e aos controles saudáveis), não foi observada nenhuma correlação entre quaisquer subregiões do CC e os escores de impulsividade.<sup>38</sup>

Outros trabalhos sobre anormalidades da substância branca demonstraram resultados significativos. Em um deles, pacientes com TB tipos I e II e com depressão unipolar com história de, no mínimo, uma TS apresentaram maior extensão de hipersinal de substância branca periventricular (mensurada pela Escala de Fazekas modificada) do que os indivíduos sem história de TS.<sup>39</sup> De fato, uma metanálise posterior, cuja proposta era avaliar a influência do hipersinal de substância branca em pacientes com diagnóstico de transtornos do humor com e sem TS, demonstrou que os indivíduos com história de TS apresentavam maior extensão de hipersinal de substância branca profunda e periventricular.<sup>40</sup> Em outro trabalho, com imagem com tensor de difusão (DTI), verificaram-se menor anisotropia fracional (medida de organização mielínica e densidade axonal) na substância branca do COF esquerdo e maiores pontuações no domínio motor da BIS-11 em pacientes bipolares tipo I com história de TS, se comparados àqueles sem tal histórico e aos controles saudáveis.<sup>41</sup>

Por fim, outro estudo conduzido por nosso grupo avaliou o cerebelo de pacientes bipolares tipo I, com e sem TS, comparados a controles saudáveis, por meio de morfometria manual. Apesar de os pacientes bipolares, como um grupo, apresentarem menores volumes de hemisférios e de vérmis quando comparados aos controles, nenhuma diferença significativa no volume cerebral total ou cerebelar foi relacionada à história de TS.<sup>42</sup>

Entre os estudos de neuroimagem funcional, dois trabalhos com tomografia por emissão de prótons (PET) mostraram anormalidades nos circuitos subcorticofrontais: em um deles, foi utilizado um radioligante com alta especificidade para receptores serotoninérgicos, e verificaram-se maior captação no cíngulo anterior e menor captação no mesencéfalo entre os pacientes bipolares com história de TS;<sup>43</sup> no outro estudo, pacientes com depressão unipolar e bipolar foram submetidos a PET com o <sup>18</sup>F-fluorodeoxiglicose (FDG) como traçador radioativo e à administração de

fenfluramina, que estimula a liberação de serotonina. O resultado desse trabalho identificou menor metabolismo da glicose no CPF dorsolateral direito, o qual se intensificou após a fenfluramina entre aqueles com história de TS.<sup>44</sup>

Por fim, os dados sobre espectroscopia de prótons por ressonância magnética em bipolares com história de TS são provenientes de um único estudo, no qual foi obtido o perfil espectral do COF medial de 36 pacientes bipolares eutímicos tipo I (17 com e 19 sem história de TS) e 16 controles saudáveis. Como resultados, não houve diferença significativa nas mensurações dos metabólitos estudados (NAA, Cho, ml, Cr, ml/Cr, NAA/Cr) nem entre os pacientes bipolares com e sem TS, tampouco entre os bipolares como um grupo, quando comparados aos controles. Ademais, foi observada maior pontuação na BIS-11 atencional nos sujeitos com TS ( $F = 4,09$ ,  $p = 0,031$ ). Como um grupo, os indivíduos bipolares também mostraram maiores pontuações da impulsividade quando comparados aos controles, na BIS total ( $62 \pm 12,18$  vs.  $58 \pm 9,64$ ), na BIS atencional ( $18,5 \pm 3,62$  vs.  $17,5 \pm 3,68$ ), na BIS motora ( $19,5 \pm 5,26$  vs.  $18,5 \pm 4,42$ ) e na BIS ausência de planejamento ( $23,8 \pm 5,6$  vs.  $22,5 \pm 4,33$ ); entretanto, essas diferenças não foram significativas. Possíveis hipóteses para justificar o encontro do perfil espectral normal incluem o uso combinado de psicofármacos com efeitos neuroprotetores e neurotróficos, o maior tempo de eutímia desses indivíduos – e a subsequente melhora da função metabólica – e a menor frequência de comorbidades psiquiátricas na amostra estudada. Além disso, é possível que as alterações metabólicas sejam dependentes da fase da doença (estado-dependente).<sup>45</sup>

A despeito das contundentes limitações metodológicas e da escassez de trabalhos em neuroimagem do CS no TB, torna-se oportuno mencionar os achados mais relevantes e contextualizá-los nos modelos vigentes de neurobiologia da regulação emocional – com destaque para aquele proposto pelo grupo de Mary Philips. O modelo de Philips preconiza a existência de dois sistemas neuronais: um ventral, composto por estruturas subcorticais (amígdala, estriado ventral) e corticais (ínsula, cíngulo anterior ventral e córtex pré-frontal ventral) e que estaria vinculado à identificação do significado emocional de um estímulo associado a geração de estados afetivos e regulação autonômica; e um dorsal, que seria representado pelas regiões dorsais do cíngulo anterior e CPF, bem como pelo hipocampo, e

suportaria processos cognitivos como atenção seletiva, planejamento, monitoração do desempenho e regulação voluntária dos estados emocionais.<sup>46</sup>

A apreciação dos resultados dos estudos de neuroimagem em pacientes com CS, em conjunto com os principais achados de estudos neuropsicológicos nessa mesma população, permite corroborar a pertinência do modelo de Phillips. Especificamente, alguns autores demonstraram associação entre disfunção do COF, comprometimento das tomadas de decisão e CS. Em um primeiro estudo, com a utilização do Iowa Gambling Task (IGT), mostrou-se que os indivíduos com TS exibiam escolhas mais desvantajosas que os pacientes sem tal história; em um segundo trabalho, os mesmos autores compararam indivíduos com e sem história de TS, utilizando uma versão adaptada do IGT durante neuroimagem funcional, e mostraram que pacientes que já haviam tentado suicídio apresentavam pior desempenho na tarefa de tomada de decisão, menor ativação do COF e do córtex occipital para o contraste entre escolhas vantajosas e desvantajosas, bem como nenhuma diferença para o contraste entre ganhos e perdas, o que pode significar comprometimento da orientação do comportamento sem risco. Esses achados, em conjunto, sugerem que indivíduos com CS não são capazes de avaliar escolhas arriscadas de forma apropriada.<sup>47</sup>

Ademais, as anormalidades serotoninérgicas no COF descritas em um estudo *post mortem*<sup>48</sup> e o encontro de menor captação de 11-C-metil-triptofano (radioligante análogo ao triptofano) no COF medial associada à letalidade do CS em estudo com PET<sup>49</sup> demonstram o envolvimento dessa região na vulnerabilidade ao CS. A desregulação do processamento emocional que pode resultar em saliência aberrante de determinados estímulos emocionais e respostas afetivas mal-adaptadas talvez esteja relacionada a outras áreas descritas no modelo de Phillips, como o cíngulo anterior e o CPF dorsolateral. Curiosamente, essas mesmas regiões são mais ativadas em indivíduos com sofrimento emocional, um aspecto associado ao CS.<sup>50</sup>

Em linhas gerais, a pesquisa da “neuroimagem do suicídio” em pacientes bipolares ainda é embrionária, mas os achados dos estudos sugerem uma base anatômica para o CS, em particular em redes neuronais frontolímbicas. A disfunção dessas estruturas pode determinar comprometimento do processamento de situações de risco, tomadas de decisão, resolução de

problemas, perpetuação de estados emocionais negativos e prejuízo de controle inibitório, o que pode predispor ao ato suicida.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TB é uma doença psiquiátrica grave e fortemente associada ao CS. Apesar dos muitos avanços no conhecimento da neurobiologia desse transtorno, sua apresentação clínica é variada, às vezes de difícil diagnóstico, e sua resposta farmacológica nem sempre é eficaz. Assim, o manejo dessa doença e a prevenção do suicídio nessa população continuam sendo um grande desafio para clínicos e pesquisadores. Estudos prospectivos são fundamentais para compreender o CS dos pacientes com TB, a fim de que se aprimorem as estratégias de avaliação, detecção e, principalmente, prevenção do suicídio nesses indivíduos.

## REFERÊNCIAS

1. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D, et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry*. 2012;27(2):129-41.
2. Bertolote JM, Fleischmann A, Butchart A, Besbelli N. Suicide, suicide attempts and pesticides: a major hidden public health problem. *Bull World Health Organ*. 2006;84(4):260.
3. Meleiros A, Bahls S. O comportamento suicida. In: Meleiros A, Teng CT, Wang YP. Suicídio: estudos fundamentais. São Paulo: Segmento Farma; 2004. p. 21-22.
4. World Health Organization. Shaping the future: the World Health Report 2003. Geneva: WHO; 2003.
5. Costa S, Alencar AP, Nascimento Neto PJ, dos Santos S, da Silva CG, Pinheiro SF, et al. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*, 2015;170(1):237-54.
6. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord*. 2002;68(2-3):167-81.
7. Parmentier C, Etain B, Yon L, Misson H, Mathieu F, Lajnef M, et al. Clinical and dimensional characteristics of euthymic bipolar patients with or without suicidal behavior. *Eur. Psychiatry*. 2012;27(8):570-6.
8. World Health Organization. Causes of death 2008: data sources and methods department of health statistics and informatics. Geneva: WHO; 2011.
9. Randall JR, Walld R, Finlayson G, Sareen J, Martens PJ, Bolton JM. Acute risk of suicide and suicide attempts associated with recent diagnosis of mental disorders: a population-based, propensity score-matched analysis. *Can J Psychiatry*. 2014;59(10):531-8.
10. Moreno D, Andrade L. The lifetime prevalence, health service utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the São Paulo ECA study. *J Affect Disord*. 2005;87:231-41.
11. Nery-Fernandes F, Quarantini LC, Guimarães JL, de Oliveira IR, Koenen KC, Kapczinski F, et al. Is there an association between suicide attempt and delay of initiation of mood stabilizers in bipolar

- I disorder? *J Affect Disord.* 2012;136(3):1082-7.
12. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno D, Turecki G, Reis C, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17(1):1-16.
  13. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Harriss L. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:693-704.
  14. Abreu LN, Nery FG, Harkavy-Friedman JM, Almeida KM, Gomes BC, Oquendo MA, et al. Suicide attempts are associated with worse quality of life in patients with bipolar disorder type I. *Compr. Psychiatry.* 2012;53(2):125-9.
  15. Hihmer Z, Gonda X, Torzsa P, Kalabay L, Akiskal HS, Eory A. Affective temperament, history of suicide attempt and family history of suicide in general practice patients. *J. Affect. Disord.* 2013. 149(1-3):350-4.
  16. Dervic K, Carballo JJ, Baca-Garcia E, Galfalvy HC, Mann JJ, Brent DA, et al. Moral or religious objections to suicide may protect against suicidal behavior in bipolar disorder. *J.Clin. Psychiatry.* 2011;72(10):1390-6.
  17. Caribé AC, Nunez R, Montal D, Ribeiro L, Sarmento S, Quarantini LC, et al. Religiosity as a protective factor in suicidal behavior: a case-control study. *J Nerv Ment Dis.* 2012;200(10):863-7.
  18. Mathews DC, Richards EM, Niciu MJ, Ionescu DF, Rasimas JJ, Zarate CA Jr. Neurobiological Aspects of suicide and suicide attempts in bipolar disorder. *Transl Neurosci.* 2013;4(2):23-4.
  19. Agius M, Verdolini N, Aquilina FF, Butler S. Comorbidity Part 2. Neurobiology and suicide risk: modelling the consequences of bipolar and anxiety comorbidity. *Psychiatr Danub.* 2014, 26 Suppl 1:336-9.
  20. Kamali M, Saunders EF, Prossin AR, Brucksch CB, Harrington GJ, Langenecker SA, et al. Associations between suicide attempts and elevated bedtime salivary cortisol levels in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2012;136(3):350-8.
  21. Lalovic A, Merkens L, Russell L, Arsenaault-Lapierre G, Nowaczyk MJ, Porter FD et al. Cholesterol metabolism and suicidality in Smith-Lemli-Opitz syndrome carriers. *Am J Psychiatry.* 2004;161(11):2123-26.
  22. Sher L, Grunebaum MF, Sullivan GM, Burke AK, Cooper TB, Mann JJ, et al. Testosterone levels in suicide attempters with bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2012;46:1267-71.
  23. Serafini G, Pompili M, Seretti EM, Stefani H, Palermo M, Coryell W, et al. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(12):1672-86.
  24. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol. Psychiatry.* 2013;74(1):15-25.
  25. Steiner J, Biela H, Brisch R, Danos P, Ullrich O, Mawrin C, et al. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res.* 2008;42(2):151-7.
  26. Maes M. Targeting cyclooxygenase-2 in depression is not a viable therapeutic approach and may even aggravate the pathophysiology underpinning depression. *Metab Brain Dis.* 2012;27(4):405-13.
  27. Manchia M, Hajek T, O'Donovan C, Deiana V, Chillotti C, Ruzickova M, et al. Genetic risk of suicidal behavior in bipolar spectrum disorder: analysis of 737 pedigrees. *Bipolar Disord.* 2013;15(5):496-506.
  28. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry.* 2003;8(7):646-53.
  29. Jiménez E, Arias B, Mitjans M, Goikolea JM, Roda E, Sáiz PA, et al. Genetic variability at IMPA2,



- INPP1 and GSK3 $\beta$  increases the risk of suicidal behavior in bipolar patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(11):1452-62.
30. Poulter MO, Du L, Weaver IC, Palkovits M, Faludi G, Merali Z, et al. GABA-A receptor promoter hypermethylation in suicide brain: implications for the involvement of epigenetic processes. *Biol Psychiatry*. 2008;64(8):645-52.
  31. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(8):804-15.
  32. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636-45.
  33. Grunebaum MF, Ramsay SR, Galfalvy HC, Ellis SP, Burke AK, Sher L, et al. Correlates of suicide attempt history in bipolar disorder: a stress-diathesis perspective. *Bipolar Disord*. 2006;8(5 Pt 2):551-7.
  34. Fan A, Berg A, Bresee C, Glassman LH, Rapaport MH. Allopurinol augmentation in the outpatient treatment of bipolar mania: a pilot study. *Bipolar Disord*. 2012;14(2):206-10.
  35. Cox Lippard ET, Johnston JA, Blumberg HP. Neurobiological risk factors for suicide: insights from brain imaging. *Am J Prev Med*. 2014;47(3 Suppl 2):S152-62.
  36. Benedetti F, Radaelli D, Poletti S, Locatelli C, Falini A, Colombo C, et al. Opposite effects of suicidality and lithium on gray matter volumes in bipolar depression. *J Affect Disord*. 2011;135(1-3):139-47.
  37. Matsuo K, Nielsen N, Nicoletti MA, Hatch JP, Monkul ES, Watanabe Y, et al. Anterior genu corpus callosum and impulsivity in suicidal patients with bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2010;18(1):75-80.
  38. Nery-Fernandes F, Rocha MV, Jackowski A, Ladeia G, Guimarães JL, Quarantini LC, et al. Reduced posterior corpus callosum area in suicidal and non-suicidal patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2012;142(1-3):150-5.
  39. Pompili M, Innamorati M, Mann JJ, Oquendo MA, Lester D, Del Casale A, et al. Periventricular white matter hyperintensities as predictors of suicide attempts in bipolar disorders and unipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(6):1501-7.
  40. Grangeon MC, Seixas C, Quarantini LC, Miranda-Scippa A, Pompili M, Steffens DC, et al. White matter hyperintensities and their association with suicidality in major affective disorders: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *CNS Spectr*. 2010;15(6):375-81.
  41. Mahon K, Burdick KE, Wu J, Ardekani BA, Szeszko PR. Relationship between suicidality and impulsivity in bipolar I disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord*. 2012;14(1):80-9.
  42. Baldaçara L, Nery-Fernandes F, Rocha MV, Quarantini LC, Rocha GG, Guimarães JL, et al. Is cerebellar volume related to bipolar disorder? *J Affect Disord*. 2011;135(1-3):305-9.
  43. Cannon DM, Ichise M, Fromm SJ, Nugent AC, Rollis D, Gandhi SK, et al. Serotonin transporter binding in bipolar disorder assessed using [ $^{11}\text{C}$ ] DASB and positron emission tomography. *Biol Psychiatry*. 2006;60(3):207-17.
  44. Sublette ME, Milak MS, Galfalvy HC, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ. Regional brain glucose uptake distinguishes suicide attempters from non-attempters in major depression. *Arch Suicide Res*. 2013;17(4):434-47.
  45. Rocha MV, Nery-Fernandes F, Guimarães JL, Quarantini LC, de Oliveira IR, Miranda-Scippa A, et al. Normal metabolic levels in prefrontal cortex in euthymic bipolar I patients with and without suicide attempts. *Neural Plasticity*. 2015;2015:165180.
  46. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar

disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13(9):829,833-57.

47. Jollant F, Lawrence NS, Olié E, O'Daly O, Malafosse A, Courtet P, et al. Decreased activation of lateral orbitofrontal cortex during risky choices under uncertainty is associated with disadvantageous decision-making and suicidal behavior. *Neuroimage*. 2010;51(3):1275-81.
48. Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, et al. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(8):729-38.
49. Leyton M, Paquette V, Gravel P, Rosa-Neto P, Weston F, Diksic M, et al. Alpha-[11C] Methyl-L-tryptophan trapping in the orbital and ventral medial prefrontal cortex of suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(3):220-3.
50. Olié E, Guillaume S, Jausent I, Courtet P, Jollant F. Higher psychological pain during a major depressive episode may be a factor of vulnerability to suicidal ideation and act. *J Affect Disord*. 2010;120(1-3):226-30.



**19**



# Transtorno bipolar na infância e adolescência

**Cristian Patrick Zeni**  
**Fabio Barbirato**  
**Sheila C. Caetano**

## INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar na infância e adolescência (TBIA) é associado a um prejuízo devastador no desenvolvimento, causando déficits no desempenho escolar, problemas de relacionamento interpessoal, dificuldades familiares e redução da qualidade de vida. Além disso, esses jovens pacientes também apresentam baixa taxa de recuperação completa dos sintomas e alta recidiva de novos episódios de humor. Por conta desses fatores, são mais propensos a psicose, exposição a riscos sexuais, uso de drogas e, por fim, alto risco de suicídio. <sup>1-6</sup>

## HISTÓRICO

O TBIA sempre causou controvérsia. No início, sua existência em idades precoces era questionada. Kraepelin afirmava que a mania existia em crianças pré-púberes, exemplificando com o caso de um menino maníaco de 5 anos de idade, e pensava que a ocorrência aumentava com o início da puberdade.

Outros autores descartavam que o transtorno bipolar (TB) ocorresse em idades precoces.<sup>7</sup>

Por algum tempo, o tema recebeu pouca atenção da comunidade científica e da população em geral, mas, nos últimos 20 anos, houve grande mudança nesse panorama. Devido principalmente a um maior reconhecimento da doença, observou-se um aumento (cerca de 40 vezes) na quantidade das consultas ambulatoriais destinadas ao atendimento de TBIA entre os anos de 1994 e 2003.<sup>8</sup> No mesmo período, o número de consultas para adultos com TB apenas dobrou.

## **EPIDEMIOLOGIA**

Em adultos, considerando quadros de TB tipo I (TB-I), tipo II (TB-II) e sem outra especificação (TB-SOE), encontramos prevalências que variam de 1 a 2,4%.<sup>9</sup> Quanto a crianças e adolescentes, os estudos existentes até o momento sugerem que 1,8% desses indivíduos apresentem a doença bipolar,<sup>10</sup> e não há diferença na distribuição entre meninos e meninas. Em um importante estudo epidemiológico nacional realizado em Taubaté (SP), foram avaliados transtornos mentais em 1.251 sujeitos de 7 a 14 anos. Nenhum caso de TB foi detectado por meio do Development and Well-Being Assessment (DAWBA).<sup>11</sup> Levando em conta o recenseamento realizado em 2010 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 25,77% da população brasileira tem entre 5 e 19 anos (47,5 milhões de crianças e adolescentes). Dada a prevalência de 1,8%, estimamos que possam existir 855 mil jovens sofrendo desse grave transtorno mental no Brasil.

Contudo, quando consideramos crianças e adolescentes que recebem atendimento ambulatorial, temos uma maior concentração da doença. Em estudo realizado no ambulatório de Terapêuticas Clínicas do Serviço de Psiquiatria Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foi encontrada prevalência de 7,2% de TB em uma amostra de 500 pacientes com idade inferior a 15 anos.<sup>12</sup>

## **CAUSAS**

Entre os fatores estudados que podem ser considerados como marcadores desses transtornos, os fatores genéticos têm-se destacado. Até o momento, o

fator causal mais replicado nos estudos é a presença de familiar em primeiro grau com a doença. Familiares de jovens com TB também apresentam mais o transtorno que a população em geral (12 a 35%). Do mesmo modo, crianças e adolescentes que são filhos de pais bipolares apresentam mais chance de desenvolver TB que a população em geral (as taxas variam de 2,8 a 14-50%, de acordo com o local de condução da pesquisa).<sup>13,14</sup> No Brasil, um estudo avaliou 43 filhos de mães bipolares e 53 filhos de genitoras com outros transtornos mentais, bem como 54 filhos de mães saudáveis. Apenas um caso de TB foi encontrado no grupo de filhos de mães bipolares, mas esse conjunto de crianças apresentava duas vezes mais chances de ter qualquer diagnóstico, bem como risco mais elevado de transtornos de ansiedade.<sup>15</sup>

Estudos longitudinais de filhos de pais com TB sugerem a existência de pródromos nas crianças, que seriam ansiedade, humor lábil, distúrbios do sono e dificuldades cognitivas, bem como, posteriormente, na adolescência, sintomas depressivos e uso de substâncias.<sup>16</sup>

Não foi encontrado um gene que explique a presença do TB, e apenas dois genes apresentaram associação com o TBIA: aquele que codifica a proteína do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o gene do transportador de dopamina.<sup>17,18</sup> Entretanto, as tentativas de replicação desses dados não encontraram os mesmos resultados.

Tampouco há fatores ambientais que expliquem isoladamente a ocorrência do TB nas crianças e adolescentes. Famílias em que um dos pais apresenta a doença têm mais interações disfuncionais entre pais e filhos,<sup>19</sup> e também já foi demonstrado que disfunções familiares (baixos níveis de coesão, altos níveis de conflito e controle) estão associadas a maior número de episódios e pior recuperação.<sup>20</sup> Além disso, a ocorrência de eventos negativos de vida, em especial aqueles traumáticos, parece estar associada a um curso mais acelerado da doença.

Em termos de personalidade, um estudo demonstrou que crianças e adolescentes com TB apresentam escores elevados de busca por novidades, evitação de danos e fantasias, bem como escores baixos de dependência de recompensas, persistência, autodirecionamento e cooperação, quando comparados a controles.<sup>21</sup>

Entendemos que existem fatores de vulnerabilidade genética que podem ser herdados, e todos eles, somados a fatores ambientais, contribuem para a

expressão da doença. Essa é uma área na qual os estudos têm muito por avançar.

## **ALTERAÇÕES CEREBRAIS**

Várias anormalidades em estruturas cerebrais foram relatadas em crianças e adolescentes com TB, especialmente em áreas que participam do funcionamento executivo e do controle de emoções, como o giro temporal superior, o tálamo, a amígdala e o giro hipocampal.<sup>22</sup> Entretanto, os pequenos tamanhos amostrais e a ampla faixa de estruturas abordadas com diferentes métodos não permitem uma boa comparação nem a generalização dos resultados. Alguns achados neuroquímicos também foram relatados com o uso de espectroscopia por ressonância magnética nuclear: crianças e adolescentes com TB apresentaram níveis mais baixos de NAA e PCr + Cr no córtex pré-frontal quando comparados a controles saudáveis.<sup>23</sup>

## **QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO**

Os sintomas de TBIA e, portanto, os critérios para o diagnóstico do TB na infância e adolescência são os mesmos usados para adultos. Um novo foco de discussão e controvérsia é a replicabilidade da apresentação dos sintomas em indivíduos que ainda não concluíram seu desenvolvimento cerebral e, conseqüentemente, cognitivo e emocional. Chegou-se a questionar quais os critérios que devem ser utilizados para um diagnóstico preciso nessa etapa da vida.<sup>24</sup> Em crianças, é mais frequente a ocorrência de sintomatologia mista, com sintomas maníacos e depressivos ocorrendo ao mesmo tempo ou alternando-se com extrema rapidez – muitas vezes em questão de horas.<sup>25</sup> Na infância, é menos comum a ocorrência de humor eufórico, sendo a irritabilidade a alteração de humor mais frequente, associada a pobre capacidade de regulação das emoções e altas taxas de agressividade pela dificuldade de tolerar frustrações. Entretanto, é fundamental avaliar na anamnese se a irritabilidade ocorre em função de grandiosidade ou euforia. Os sintomas e comportamentos em crianças e adolescentes são descritos em detalhes em Geller e colaboradores.<sup>17</sup>

Em relação ao quadro em crianças, é preciso lembrar sempre que as mudanças de humor devem ser desproporcionais ao esperado para a etapa do

desenvolvimento. Além disso, não é apenas o humor que muda, mas também todos os outros critérios, no mesmo período. O clínico deve sempre se lembrar de levar em consideração que outros diagnósticos, inclusive mais frequentes, podem ter sintomas muito semelhantes aos do TBIA. As crianças e os adolescentes também são muito suscetíveis a seus ambientes, e estressores externos devem ser avaliados, assim como outras doenças orgânicas. Ademais, o diagnóstico apenas deve ser estabelecido nos pacientes que apresentarem mudanças de humor em relação ao seu humor habitual. Por fim, é preciso lembrar que o prejuízo decorrente dos sintomas não ocorre somente em um ambiente, sendo necessário prejuízo em pelo menos dois ambientes distintos, como escola e casa, para se considerar o TBIA.

## **INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS**

O diagnóstico é realizado por meio da coleta de dados clínicos, preferencialmente de diversas fontes. O psiquiatra da infância e adolescência, de modo cuidadoso e minucioso, levará em consideração o momento de desenvolvimento do jovem, o meio em que se encontra e as informações de diferentes observadores, incluindo o paciente, seus cuidadores e professores.

Até o momento, não existem avaliações ou exames que tenham valor diagnóstico, seja testes neuropsicológicos, seja genéticos ou de imagem cerebral, os quais são utilizados apenas em pesquisa até o momento. Contudo, algumas entrevistas estruturadas e semiestruturadas podem auxiliar na detecção do diagnóstico e das comorbidades. Alguns dos instrumentos mais utilizados são o Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS) Present and Lifetime Version (PL) <sup>26</sup> e a Mini International Neuropsychiatric Interview – Kids Version (M.I.N.I.-Kids). <sup>27</sup> Existe uma versão do K-SADS chamada Washington University (WASH-U-KSADS), <sup>28</sup> na qual cada sintoma de mania é pontuado em cada uma de suas ocorrências na vida do paciente.

Para auxiliar na identificação de transtornos internalizantes e externalizantes em crianças e adolescentes de 4 a 18 anos, o Child Behavior Checklist (CBCL) é um inventário de comportamentos bastante utilizado. <sup>29</sup> Há alguns estudos sugerindo que os pacientes com TBIA apresentam níveis clínicos nas subescalas *comportamento agressivo*, *ansiedade/depressão* e *atenção* desse instrumento.

Para aventar a possibilidade de diagnóstico de TBIA, um instrumento interessante é a Child Mania Rating Scale<sup>30</sup> (escala de domínio público; uma versão em português foi autorizada pelos criadores e pode ser disponibilizada por meio de contato com os autores deste capítulo). Trata-se de uma escala *likert* que avalia comportamentos e emoções no último mês. Escores totais acima de 20 indicam hipomania/mania. Por fim, a Young Mania Rating Scale (YMRS) é a ferramenta mais utilizada para acompanhar a evolução dos sintomas maníacos e também apresenta versão validada em português para adultos.<sup>31</sup>

## **COMORBIDADES E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

A presença de comorbidades gera prejuízo adicional no funcionamento e desenvolvimento dos jovens e pode provocar pior resposta ao tratamento.<sup>32</sup> Crianças e adolescentes bipolares apresentam elevada taxa de comorbidades.<sup>12</sup> Seja por herança compartilhada, seja por questões de alterações de desenvolvimento ou por artefatos diagnósticos, a comorbidade mais comum no TB é o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH),<sup>33</sup> que ocorre em 40 a 90% dos pacientes nas amostras clínicas. Os outros transtornos disruptivos também são frequentes: o transtorno de oposição desafiante (TOD) e o transtorno da conduta (TC) coocorrem em 25 a 79% e 11 e 30% dos pacientes com TB, respectivamente. Sobretudo em adolescentes, é comum a ocorrência de transtornos de ansiedade (15-43%). Além disso, na adolescência, deve ser investigado o uso de drogas (prevalência de 5-29%).

Para o diagnóstico diferencial com outros transtornos, é fundamental avaliar a periodicidade e episodicidade dos sintomas. Caso os sintomas de TDAH comecem após os primeiros episódios de humor, é mais provável que sejam devidos ao TB. Crianças e adolescentes que apresentam comportamento opositor apenas na vigência de sintomas de humor provavelmente não apresentam a comorbidade com TOD. Caso sintomas já presentes fiquem mais acentuados durante os sintomas de humor, então são considerados comorbidades.

## **CURSO**

Crianças e adolescentes apresentam altas taxas de recuperação dos episódios (70-100%). Entretanto, a maioria (80%) apresentará novos episódios em um período de 2 a 5 anos. Além disso, os sintomas podem ocorrer em número insuficiente para configurar um episódio, mas, mesmo assim, acarretar prejuízo.<sup>34-36</sup> Em estudos que avaliaram os sintomas longitudinalmente, observou-se que as crianças e adolescentes passavam cerca de 20% do tempo em episódios de humor, 40% do tempo com sintomas sublimiães (sobretudo depressivos) e 40% em eutímia.<sup>35</sup>

Fatores de risco para pior desfecho são início precoce dos sintomas, duração longa da doença, baixo nível socioeconômico, episódios mistos ou ciclagem rápida, psicose, sintomas sublimiães, comorbidades, exposição a eventos negativos de vida, alta emoção expressada no ambiente familiar e psicopatologia familiar.<sup>34,36</sup>

O TBIA é associado com consequências psicossociais negativas, problemas familiares, interpessoais, acadêmicos e legais. Por exemplo, os pacientes estão expostos a risco aumentado de suicídio e abuso de drogas.<sup>37,38</sup> Esses dados demarcam claramente a necessidade e urgência de tratamento para essa população, visando reduzir, inclusive, o risco de suicídio, que é muito elevado (cerca de 45%).

## **TRATAMENTO**

Apesar de todas as diferenças até o momento, as últimas diretrizes do Ministério da Saúde brasileiro não contemplaram os estudos de tratamento para crianças e adolescentes com TBIA. Uma revisão recente da literatura pode ser encontrada em Peruzzolo e colaboradores.<sup>39</sup>

De modo geral, crianças apresentam melhora menos significativa com o uso da medicação do que adultos. Com frequência, esses pacientes necessitam de duas ou três medicações para a estabilização dos sintomas, mesmo após o controle dos sintomas agudos.<sup>40</sup> Em estudo que comparou as características clínicas do TB quando de início antes dos 18 anos (n = 58) e após os 40 anos (n = 39), foi observado que o grupo de pacientes com início precoce apresentou a forma mais grave da doença, com mais sintomas psicóticos, mais sintomas mistos, maior comorbidade com transtorno de pânico e menor resposta profilática ao lítio contra novos episódios.<sup>41</sup>



Nos quadros agudos maníacos e mistos em crianças e adolescentes, os estabilizadores do humor tradicionais (lítio, ácido valproico, carbamazepina) têm efeito moderado quando usados como monoterapia. Apesar de estudos que demonstram sua eficácia, há um ensaio clínico randomizado apontando que o ácido valproico não apresentou resposta diferente do grupo placebo. Do mesmo modo, não foram encontradas diferenças na resposta a oxcarbazepina e placebo. Os antipsicóticos atípicos apresentam resposta mais rápida e mais efetiva (risperidona, aripiprazol, olanzapina, quetiapina e ziprasidona), bem como taxas mais altas de adesão; porém, também apresentam mais efeitos colaterais, sobretudo metabólicos.

Nos quadros depressivos do TB, dados não publicados de um ensaio clínico randomizado realizado pela indústria farmacêutica demonstraram eficácia da combinação de fluoxetina + olanzapina no tratamento de episódios depressivos em adolescentes. Lítio e lamotrigina apresentaram bons resultados em estudos abertos. As taxas de resposta e remissão com o uso de quetiapina não foram diferentes com relação ao placebo em um ensaio clínico randomizado. Salientamos que o uso de antidepressivos e estimulantes pode ocasionar desestabilização de humor em alguns pacientes, principalmente se introduzidos antes de dois meses de estabilização.

Para o tratamento de manutenção em crianças e adolescentes, resultados de ensaios clínicos randomizados dão suporte ao uso de aripiprazol e da combinação lítio + ácido valproico. Estudos abertos sugerem a eficácia de quetiapina, ziprasidona, risperidona combinada a lítio/ácido valproico e risperidona de longa ação.

Quanto ao tratamento psicossocial, salientamos sua importância na abordagem global dos pacientes e no funcionamento familiar. Para uma revisão, ver Pheula e colaboradores.<sup>42</sup> Há alguns protocolos para o tratamento de crianças e adolescentes com TB, os quais apresentam alguns componentes comuns: psicoeducação sobre o transtorno e seu tratamento; abordagem familiar dos sintomas e crises; treinamento de habilidades sociais; treinamento de solução de problemas; e manutenção de ritmos sociais.

Em um modelo de intervenção multifamiliar, Fristad e colaboradores<sup>43</sup> observaram que o monitoramento mais próximo dos sintomas de humor, a modificação precoce do ambiente, a melhora da adesão às medicações, o aumento do suporte social, a melhora do ajustamento familiar, a organização das rotinas diárias e o aprimoramento das estratégias de enfrentamento

poderiam explicar a melhora clínica. Os pacientes que receberam a intervenção relataram significativa melhora no suporte social fornecido pelos pais seis meses após a intervenção realizada.

Pavuluri e colaboradores<sup>44</sup> criaram a terapia cognitivo-comportamental focada na criança e família (TCC-FCF), nomeada RAINBOW. Essa intervenção aborda psicoeducação, emoção expressa, manejo de crises e prevenção de recaída. Ao fim do tratamento, os pacientes apresentaram diminuição da gravidade dos sintomas, medidos pela Escala de Impressão Global para TB, e melhora do funcionamento global, além de terem atingido altos níveis de integralidade do tratamento, adesão e satisfação parental.

Miklowitz e colaboradores<sup>45</sup> propõem um modelo chamado terapia focada na família (TFF) como intervenção associada à medicação. Os autores observaram que, após um ano de tratamento, os pacientes apresentaram melhora de 38% na subescala de depressão e de 46% na subescala de mania do K-SADS, se comparados a seus escores no início do estudo.

Goldstein e colaboradores<sup>38</sup> aplicaram uma versão adaptada para adolescentes da terapia dialética comportamental, cujo alvo é a desregulação emocional. Foram realizadas sessões familiares para treinamento de habilidades de solução de problemas, nas quais o foco principal era ensinar novas habilidades, e terapia individual com o adolescente, visando auxiliá-lo na aplicação das técnicas em sua vida diária. Com uma alta taxa de adesão ao estudo, os pacientes exibiram melhora significativa em risco de suicídio, comportamento autodestrutivo não suicida, desregulação emocional e sintomas depressivos.

Estão sendo realizados, atualmente, estudos para avaliar a eficácia de técnicas de relaxamento em crianças e adolescentes com TB. Entretanto, os resultados ainda não estão disponíveis.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O TB, quando tem seu início na infância e adolescência, apresenta grave impacto ao longo do desenvolvimento do indivíduo, causando prejuízo inestimável no crescimento interpessoal, acadêmico e familiar dos pacientes, bem como sofrimento a seus familiares. Poucos são os fatores causais conhecidos até o momento que permitam a prevenção ou o controle da doença. O tratamento farmacológico é o mais eficiente no controle dos

sintomas e na redução dos episódios, sobretudo se acompanhado de psicoterapias que envolvam psicoeducação sobre o transtorno e técnicas de solução de problemas. Com avaliação e tratamento adequados, incluindo o manejo dos efeitos colaterais das medicações, é possível, na maior parte dos casos, obter o reequilíbrio do humor e, em boa parte dos casos, evitar o estabelecimento de novos episódios.

## REFERÊNCIAS

1. Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(2):175-83.
2. Biederman J, Faraone SV, Wozniak J, Mick E, Kwon A, Aleardi M. Further evidence of unique developmental phenotypic correlates of pediatric bipolar disorder: findings from a large sample of clinically referred preadolescent children assessed over the last 7 years. *J Affect Disord*. 2004;82 Suppl 1:S45-58.
3. Carlson GA, Bromet EJ, Driessens C, Mojtabai R, Schwartz JE. Age at onset, childhood psychopathology, and 2-year outcome in psychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(2):307-9.
4. Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, Youngstrom EA, Demeter CA, Branicky LA, et al. Rapid, continuous cycling and psychiatric comorbidity in pediatric bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2001;3(4):202-10.
5. Geller B, Bolhofner K, Craney JL, Williams M, DelBello MP, Gundersen K. Psychosocial functioning in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(12):1543-8.
6. Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(5):459-67.
7. Campbell JD. Manic-Depressive Disease in Children. *JAMA*. 1955;158(3):154-7.
8. Moreno C, Laje G, Blanco C, Jiang H, Schmidt AB, Olfson M. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(9):1032-9.
9. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
10. Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(9):1250-6.
11. Fleitlich-Bilyk B, Goodman R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(6):727-34.
12. Tramontina S, Schmitz M, Polanczyk G, Rohde LA. Juvenile bipolar disorder in Brazil: clinical and treatments findings. *Biol Psychiatry*. 2003;53(11):1043-9.
13. Chang KD, Steiner H, Ketter TA. Psychiatric phenomenology of child and adolescent bipolar offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(4):453-60.
14. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry*. 2009;166(7):795-804.

15. Petresco S, Gutt EK, Krelling R, Lotufo Neto F, Rohde LA, Moreno RA. The prevalence of psychopathology in offspring of bipolar women from a Brazilian tertiary center. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(3):240-6.
16. Duffy A, Alda M, Kutcher S, Cavazzoni P, Robertson C, Grof E, et al. A prospective study of the offspring of bipolar parents responsive and non-responsive to lithium treatment. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(12):1171-8.
17. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Delbello MP, Frazier J, Beringer L. Phenomenology of prepubertal and early adolescent bipolar disorder: examples of elated mood, grandiose behaviors, decreased need for sleep, racing thoughts and hypersexuality. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2002;12(1):3-9.
18. Mick E, Wozniak J, Wilens TE, Biederman J, Faraone SV. Family-based association study of the BDNF, COMT and serotonin transporter genes and DSM-IV bipolar-I disorder in children. *BMC Psychiatry.* 2009 Feb 4;9:2.
19. Ferreira GS, Moreira CR, Kleinman A, Nader EC, Gomes BC, Teixeira AM, et al. Dysfunctional family environment in affected versus unaffected offspring of parents with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013;47(11):1051-7.
20. Nader EG, Kleinman A, Gomes BC, Brusacagin C, Santos B, Nicoletti M, et al. Negative expressed emotion best discriminates families with bipolar disorder children. *J Affect Disord.* 2013;148(2-3):418-23.
21. Olvera RL, Fonseca M, Caetano SC, Hatch JP, Hunter K, Nicoletti M, et al. Assessment of personality dimensions in children and adolescents with bipolar disorder using the Junior Temperament and Character Inventory. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(1):13-21.
22. Dickstein DP, Finger EC, Skup M, Pine DS, Blair JR, Leibenluft E. Altered neural function in pediatric bipolar disorder during reversal learning. *Bipolar Disord.* 2010;12(7):707-19.
23. Caetano SC, Olvera RL, Hatch JP, Sanches M, Chen HH, Nicoletti M, et al. Lower N-acetyl-aspartate levels in prefrontal cortices in pediatric bipolar disorder: a <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(1):85-94.
24. Axelson D, Birmaher B, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L, et al. Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(10):1139-48.
25. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic depressive illness.* Oxford, England: Oxford University Press; 1990.
26. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(7):980-8.
27. Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD, Janavs J, Bannon Y, Rogers JE, et al. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry.* 2010;71(3):313-26.
28. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL, DelBello MP, et al. Reliability of the Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) mania and rapid cycling sections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(4):450-5.
29. Achenbach TM, Edelbrock C. *Manual for the child behavior checklist and revised child behavior profile.* Burlington: University of Vermont Department Psychiatry; 1983.
30. Pavuluri MN, Henry DB, Devineni B, Carbray JA, Birmaher B. Child mania rating scale: development, reliability, and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(5):550-60.
31. Vilela JA, Crippa JA, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(9):1429-39.

32. Consoli A, Bouzamondo A, Guilé JM, Lechat P, Cohen D. Comorbidity with ADHD decreases response to pharmacotherapy in children and adolescents with acute mania: evidence from a metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2007;52(5):323-8.
33. Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, Findling RL. Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents. *Bipolar Disord*. 2005;7(6):483-96.
34. Birmaher B, Brent D; AACAP Work Group on Quality Issues, Bernet W, Bukstein O, Walter H, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(11):1503-26.
35. Sala R, Axelson D, Birmaher B. Phenomenology, longitudinal course, and outcome of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009;18(2):273-89.
36. Carlson GA. Differential diagnosis of bipolar disorder in children and adolescents. *World Psychiatry*. 2012;11(3):146-52.
37. DelBello MP. The phenomenology and assessment of childhood and adolescent mental health: progress in research. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(9):1418.
38. Goldstein TR, Fersch-Podrat RK, Rivera M, Axelson DA, Merranko J, Yu H, et al. Dialectical behavior therapy for adolescents with bipolar disorder: results from a pilot randomized trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(2):140-9.
39. Peruzzolo TL, Tramontina S, Rohde LA, Zeni CP. Pharmacotherapy of bipolar disorder in children and adolescents: an update. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(4):393-405.
40. Tramontina S, Zeni CP, Rohde LA. Juvenile bipolar disorder in Brazil and South America. In: Diler RS. *Pediatric bipolar disorder: a global perspective*. Pittsburgh (PA): Nova Science Publishers; 2007.
41. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord*. 2000;58(3):215-21.
42. Pheula GF, Zeni CP, Souza CK, Tramontina S. Aspectos ambientais do transtorno bipolar de início na infância e adolescência. *Rev Psiquiatr Psicanal Crianças Adolesc*. 2007;7:51-55.
43. Fristad MA, Gavazzi SM, Mackinaw-Koons B. Family psychoeducation: an adjunctive intervention for children with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003;53(11):1001-8.
44. Pavuluri MN, Graczyk PA, Henry DB, Carbray JA, Heidenreich J, Miklowitz DJ. Child and family-focused cognitive-behavioral therapy for pediatric bipolar disorder: development and preliminary results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(5):528-37.
45. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Kim EY, Birmaher B, Schneck C. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2004;82 Suppl 1:S113-28.

**20**



# Neuropsicologia do transtorno bipolar no idoso

**Bernardo de Mattos Viana**

**Breno S. Diniz**

**Erico Castro-Costa**

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial, e o Brasil representa, atualmente, um de seus principais protagonistas. A população de idosos em nosso país saltou de 3 milhões, em 1960, para 20 milhões, em 2008. <sup>1</sup> Com o envelhecimento da população, espera-se que o número de idosos com transtornos mentais graves aumente drasticamente.

Entre os transtornos mentais graves, o transtorno bipolar (TB) está correlacionado a uma grande morbidade ao longo do tempo, com a presença de comorbidades clínicas e psiquiátricas de grande impacto na qualidade de vida. Apesar de haver muita informação sobre o transtorno depressivo em idosos, até o momento não existem estudos multicêntricos de grande porte relativos à prevalência ou características clínicas do TB na terceira idade, tampouco ensaios clínicos randomizados duplos-cegos sobre tratamentos farmacológicos nessa população. A maior parte dos trabalhos baseia-se em dados de pacientes internados; porém, a maioria dos idosos com TB está na comunidade, o que pode representar um importante viés dos estudos para casos graves. <sup>2</sup>



Ainda menores são os números de participantes de pesquisas de avaliação neuropsicológica e de neuroimagem.<sup>2</sup> A presença de déficits cognitivos relacionados ao TB tem sido observada por diversos estudos. Tais prejuízos estão presentes em uma fase precoce da doença, conforme observado em estudos com adolescentes, podendo piorar com a progressão do transtorno.<sup>3</sup> A maioria dos estudos sobre déficits cognitivos em pacientes bipolares advém de uma população de adultos jovens ou de meia-idade, e, recentemente, um grande interesse tem ocorrido em relação ao estudo desses prejuízos em idosos.

Estima-se que os idosos representarão cerca de um terço de todos os pacientes com TB em poucos anos nos Estados Unidos, e, dessa forma, será necessário repensar as medidas de cuidado com tal população.<sup>4</sup> Ainda não está claro o impacto de fatores como tempo de doença, gravidade dos sintomas e uso comórbido de substâncias ao longo da vida na cognição dos idosos com TB, tampouco o impacto dos déficits cognitivos na funcionalidade desses indivíduos, considerando atividades da vida diária instrumental.

## **PREVALÊNCIA**

Um estudo de revisão que analisou dados de pesquisas de diversos países observou uma média de prevalência de 0,74% no momento da realização dos trabalhos e de 0,84% para os 6 a 12 meses anteriores, em vários continentes e regiões.<sup>5</sup> No Brasil, um estudo epidemiológico observou uma prevalência de 1% ao longo da vida na população, de 0,5% para os 12 meses anteriores e de 0,4% para o mês anterior.<sup>5</sup>

Ainda não estão claros os motivos para a prevalência do TB reduzir com a idade e se isso está relacionado com a mortalidade aumentada desses pacientes. Contudo, o acentuado declínio na prevalência do TB no fim da vida é semelhante, em magnitude, às mudanças na prevalência do transtorno depressivo maior e da esquizofrenia relacionadas à idade.<sup>2</sup> Estudos de idosos nos Estados Unidos sugerem uma prevalência de TB no último ano de 0,1%.<sup>7</sup> Essa taxa está bem abaixo da prevalência de pacientes de meia-idade (entre 44 e 64 anos), 0,4%. Entretanto, pacientes idosos institucionalizados tendem a não entrar nessas contas, e um estudo de prevalência do TB nessas instituições demonstrou uma taxa de 3 a 10%.<sup>8</sup> Em relação a idosos



internados em instituições psiquiátricas, estudos de revisão de prontuários relataram a proporção de mania e/ou TB variando de 4,7 a 18,5%.<sup>2</sup>

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A psicogeriatría inglesa, entre as décadas de 1960 e 1970, propunha que, na mania em idosos, predominavam ideias deliroides incongruentes com o humor, conteúdo de cunho persecutório, menor fuga de ideias, menor ressonância afetiva, maior hostilidade e maior ressentimento. Entretanto, pesquisas posteriores apontam para um quadro mais heterogêneo e com semelhanças em relação à mania em adultos.<sup>9</sup>

Alguns estudos observaram que os sintomas maniformes dos adultos jovens podem ser comuns em idosos, chegando a até 60%, e incluem aumento de energia, insônia, aceleração do pensamento/fuga de ideias.<sup>10</sup> Outros sintomas comuns são ideias deliroides de grandeza, irritabilidade e hipersexualidade.

Em relação ao tratamento, os idosos necessitam de um tempo maior de recuperação, apesar de, em geral, apresentar menor intensidade/gravidade se comparados a adultos jovens.<sup>2</sup> São também mais propensos a um episódio depressivo após resolução da fase maníaca.<sup>9</sup>

O TB, em geral, apresenta seu primeiro episódio de humor no fim da adolescência/início da fase adulta, dos 18 aos 22 anos. Entretanto, não há consenso sobre como se classificar a idade de início do TB pelo aparecimento do primeiro episódio de humor. Um estudo propõe a classificação de início precoce para ocorrências antes dos 17 anos; início intermediário em torno de 27 anos; e início tardio após 47 anos. Apesar de alguns autores apontarem como de validada clínica, ainda são necessários estudos para identificar as características biológicas e clínicas de cada um dos três subgrupos. Não há consenso sobre a idade de corte para se considerar o primeiro episódio de humor: se após os 30 ou os 40 anos; se depois dos 60 anos; ou se a partir dos 65 anos de idade.<sup>2,11</sup>

A gravidade da doença bipolar pode estar relacionada à idade de início, e, quanto mais precoce, maiores as taxas de tentativa de suicídio, baixo rendimento escolar, abuso de substâncias, relações interpessoais conturbadas e várias hospitalizações. Entretanto, em relação ao transtorno em idosos, ainda não está claro se realmente a idade de início tem significado clínico.

Um estudo que avaliou essa questão encontrou apenas uma menor intensidade geral de sintomas na Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), mas não observou diferenças em sintomas depressivos e/ou cognitivos e na história familiar.<sup>12</sup> Uma pesquisa observou que 6,3% dos pacientes em sua coorte poderiam ser classificados como apresentando mania de início tardio. Nesses indivíduos, os fatores de risco cardiovascular eram mais prevalentes.<sup>1</sup> Outro estudo observou que o risco vascular cerebral pode ser um fator importante para a expressão de TB de início tardio.<sup>14</sup> Já a pesquisa de Chu, Gildengers e colaboradores<sup>11</sup> observou diferença entre início típico e tardio em relação à história familiar de transtornos mentais graves, mas apresentou poucas diferenças clínicas quanto à utilidade clínica dessa classificação. Em relação ao subtipo e ao início do TB, não foram encontradas diferenças de prevalência para os tipos I e II. Por fim, uma revisão sobre o tema aponta que não é possível determinar diferenças significativas entre os pacientes idosos com TB de início tardio e aqueles de início precoce e, dessa forma, questiona a validade dessa classificação.<sup>12</sup>

A busca para o entendimento de casos de TB de início tardio se baseou, em parte, nas diferenças clínicas do transtorno depressivo em idosos e sua correlação com o maior risco de demência e fatores cerebrovasculares. Os fatores de risco para o desenvolvimento de TB de início tardio ainda não são bem estudados, mas incluem doenças neurológicas e cerebrovasculares. Um estudo com 14 pacientes idosos com TB de início tardio observou dobro de frequência de doença cerebrovascular e maior probabilidade de falecimento no período de 3 a 10 anos em comparação a idosos saudáveis.<sup>15</sup> A síndrome maníaca também tem sido associada a acidente vascular cerebral (AVC), ainda que menos do que a depressão.<sup>16</sup> Os casos de mania secundária são mais prováveis em pacientes com lesões no hemisfério direito, e casos de mania associada a depressão em pacientes com lesões limitadas às áreas subcorticais do hemisfério direito do cérebro. Estudos sobre a síndrome maníaca relacionada ao AVC apontam que sua manifestação clínica é similar a um episódio maníaco do TB. Em relação à mania secundária, doença de Huntington, hidrocefalia de pressão normal e doenças por príons são associadas a sintomas maníacos, apesar da falta de evidências conclusivas de que não estejam atribuídas equivocadamente a um episódio maníaco primário.<sup>17,18</sup> O Quadro 20.1 apresenta algumas características do TB de inícios precoce e tardio em idosos.

QUADRO 20.1 Particularidades do transtorno bipolar de inícios precoce e tardio em idosos

TB de início precoce em idosos	TB de início tardio em idosos
1.Maior prevalência de familiares de primeiro grau com transtorno do humor	1.Mesma quantidade de “dias bons” em comparação ao TB de início precoce
2.Menor nível socioeconômico	2.Menor tempo de dias em fase depressiva
3.Maior uso de serviços de saúde	3.Maior prevalência de sintomas psicóticos
	4.Primeiro episódio maníaco por volta de 60 anos de idade, período de latência de 10 anos entre primeiros sintomas afetivos e mania e média de três episódios depressivos antes da ocorrência do primeiro episódio maníaco
	5.Maior prevalência de diagnóstico de transtorno mental orgânico
	6.Melhor qualidade de vida
	7.Menor intensidade de sintomas

## COGNIÇÃO NO TRANSTORNO BIPOLAR

Desde as primeiras descrições da psicose maníaco-depressiva, hoje conhecida como TB, acreditava-se que esses pacientes se diferenciavam daqueles com esquizofrenia pela característica de preservação cognitiva entre as crises e pelo melhor prognóstico de longo prazo. A *dementia praecox*, posteriormente definida por Bleuler como o grupo das esquizofrenias, apresentaria para Kraepelin um prognóstico de déficits cognitivos importantes, diferentemente da psicose maníaco-depressiva.<sup>19</sup>

Entretanto, Esquirol já descrevia, no século XIX, que entre os principais sintomas da mania ocorria a redução da capacidade de atenção. Kraepelin observou que os pacientes em depressão apresentavam prejuízos mnêmicos, em especial na diminuição da capacidade de evocação e diminuição da velocidade de processamento. Na mania, também era encontrada distraibilidade e déficit de atenção e memória, mas os sintomas eram considerados como transitórios tanto nesta como na depressão. A “deterioração mental” ocorreria em apenas alguns casos, nos quais as fases de humor se iniciam durante o período de desenvolvimento, que eram longas, frequentes e graves. Entretanto, mesmo esses pacientes, em eutimia, seriam conscientes, bem orientados e com boa memória.<sup>19</sup>

Contudo, vários estudos contemporâneos com adultos com TB de diversas idades demonstram que os déficits cognitivos persistem mesmo com a recuperação sintomática, isto é, na eutimia.<sup>20</sup> Alguns estudos apontam que tanto a fase depressiva como a maníaca interferem negativamente na capacidade cognitiva dos pacientes com TB. Estudos com pacientes em

episódios depressivos observou que a memória e a atividade psicomotora são funções extremamente sensíveis às alterações do humor. Em contrapartida, um estudo observou que os déficits neuropsicológicos aparentam ser mais pronunciados na mania e nos estados mistos do que na fase depressiva. Os pacientes em mania apresentavam mais déficits na memória de trabalho e episódica, na tomada de decisões e na atenção, enquanto, em depressão, os prejuízos foram apenas encontrados em memória episódica.<sup>21</sup> Estados maníacos afetariam mais a cognição, adicionalmente pelo aumento na dosagem da medicação.<sup>22</sup> Em relação aos sintomas psicóticos, o impacto na cognição também é considerado significativo, mesmo no primeiro episódio.<sup>23</sup>

Uma metanálise de adultos com TB observou que os principais domínios cognitivos alterados eram atenção/velocidade de processamento, memória episódica e funcionamento executivo, com tamanho de efeito de médio a grande em comparação a controles sem TB. Não foram observados déficits nas medidas de vocabulário e quociente de inteligência (QI) pré-mórbido.<sup>24</sup>

Em contrapartida, outra recente metanálise aponta que contrário às expectativas, a idade e a duração da doença foram negativamente correlacionadas ao comprometimento cognitivo. Os autores concluíram que idade, duração da doença, escolaridade e curso clínico poderiam apenas moderar a capacidade cognitiva.<sup>25</sup> Outro estudo assinala que maior número de episódios e história de internação possam ser fatores de risco para maior comprometimento cognitivo.<sup>26</sup>

## **DÉFICIT COGNITIVO NÃO DEMENCIAL EM IDOSOS BIPOLARES**

Poucos estudos têm avaliado o impacto desses déficits na funcionalidade dos pacientes, apesar de este ser um importante desfecho negativo. Em idosos com TB, o impacto dos déficits cognitivos pode estar associado ao comprometimento da plena capacidade de viver de modo independente, sendo a avaliação da preservação das atividades instrumentais da vida diária (como gestão de medicamentos, finanças ou preparo de alimentos) a mais adequada.<sup>27</sup> Um estudo observou que o desempenho no teste de dígitos invertido e a presença de erros perseverativos foram preditores independentes de funcionamento psicossocial em idosos com TB.<sup>28</sup>

Um estudo com idosos bipolares com início típico observou uma prevalência de 50% de pacientes com déficits cognitivos em eutímia.<sup>29</sup> Ainda não está claro se idosos com TB em geral exibem um declínio cognitivo mais acelerado ou se isso se reserva a fatores ou subgrupos específicos de pacientes.

## Padrão de déficits

O padrão dos déficits cognitivos em idosos com TB ainda está para ser definido (Tab. 20.1). Em um estudo com idosos com TB em eutímia, estes apresentaram desempenho inferior ao de controles saudáveis em medidas de memória verbal, velocidade psicomotora e funções executivas.<sup>30</sup>

**TABELA 20.1**

Testagem neuropsicológica de idosos bipolares

### Teste neuropsicológico

	Atenção/Memória de trabalho	
<b>Dígitos ordem direta</b>	D	Schouws e colaboradores <sup>36</sup>
<b>Dígitos ordem inversa</b>	D D	Schouws e colaboradores <sup>36</sup> Strejilevich e Martino <sup>28</sup>
<b>CPT</b>	N / ASE	Martino e colaboradores <sup>30</sup>
<b>Trilhas A</b>	D D	Schouws e colaboradores <sup>36</sup> Radanovic e colaboradores <sup>33</sup>
<b>WAIS – Sequência de números e letras</b>	D	Delaloye e colaboradores <sup>31</sup>
<b>WAIS – Blocos de Corsi ordem direta e inversa</b>	D	Delaloye e colaboradores <sup>31</sup>
<b>DRS – Subescala Atenção</b>	D N/ASE	Gildengers e colaboradores <sup>35</sup> Young e colaboradores <sup>32</sup>
<b>CAMCOG – Atenção</b>	N/ASE	Radanovic e colaboradores <sup>37</sup>
Memória declarativa		
<b>DRS – Subescala Memória</b>	D D	Young e colaboradores <sup>32</sup> Gildengers e colaboradores <sup>35</sup>
<b>Aprendizagem</b>	D D	Schouws e colaboradores <sup>36</sup> Strejilevich e Martino <sup>28</sup>
<b>Evocação imediata</b>	D	Schouws e colaboradores <sup>36</sup>

	D	Radanovic e colaboradores <sup>33</sup>
	D	Strejilevich e Martino <sup>28</sup>
	D	Martino e colaboradores <sup>30</sup>
<b>Evocação tardia</b>		
	D	Strejilevich e Martino <sup>28</sup>
	D	Delaloye e colaboradores <sup>31</sup>
	D	Martino e colaboradores <sup>30</sup>
	D	Radanovic e colaboradores <sup>33</sup>
<b>Reconhecimento</b>		
	D	Schouws e colaboradores <sup>36</sup>
	N/ASE	Martino e colaboradores <sup>30</sup>
	N/ASE	Radanovic e colaboradores <sup>33</sup>
<b>CAMCOG – Orientação</b>		
	N/ASE	Radanovic e colaboradores <sup>37</sup>
<b>Função executiva</b>		
<b>Stroop</b>		
	D	Schouws e colaboradores <sup>36</sup>
	N/ASE	Delaloye e colaboradores <sup>31</sup>
<b>Trilhas B</b>		
	D	Schouws e colaboradores <sup>36</sup>
<b>DRS – Subescala Iniciar/Perseverar</b>		
	N/ASE	Young e colaboradores <sup>32</sup>
	N/ASE	Gildengers e colaboradores <sup>35</sup>
<b>DRS – Subescala Construção</b>		
	N/ASE	Young e colaboradores <sup>32</sup>
	N/ASE	Gildengers e colaboradores <sup>35</sup>
<b>WCST – Iniciar perseverar</b>		
	D	Strejilevich e Martino <sup>28</sup>
	D	Martino e colaboradores <sup>30</sup>
<b>WCST – Categorizar</b>		
	D	Martino e colaboradores <sup>30</sup>
<b>Labirintos</b>		
	D	Schouws e colaboradores <sup>36</sup>
<b>BADS – Cartas – Troca de regras</b>		
	D	Schouws e colaboradores <sup>36</sup>
<b>CAMCOG – Praxia</b>		
	N/ASE	Radanovic e colaboradores <sup>37</sup>
<b>CAMCOG – Cálculo</b>		
	N/ASE	Radanovic e colaboradores <sup>37</sup>
<b>CAMCOG – Pensamento abstrato</b>		
	D	Radanovic e colaboradores <sup>37</sup>
<b>Visuoespacial</b>		
<b>TDR</b>		
	N/ASE	Schouws e colaboradores <sup>36</sup>
<b>ADS6 – Copiar</b>		
	N/ASE	Schouws e colaboradores <sup>36</sup>
<b>CAMCOG – Percepção</b>		
	N/ASE	Radanovic e colaboradores <sup>37</sup>

Cópia de figura		
	N/ASE	Radanovic e colaboradores <sup>33</sup>
<b>Linguagem</b>		
<b>Fluência verbal – Semântica</b>		
	D	Schouws e colaboradores <sup>36</sup>
	D	Delaloye e colaboradores <sup>31</sup>
	D	Radanovic e colaboradores <sup>33</sup>
<b>Fluência verbal – Fonêmica</b>		
	D	Schouws e colaboradores <sup>36</sup>
	D	Delaloye e colaboradores <sup>31</sup>
	D	Radanovic e colaboradores <sup>33</sup>
	D	Strejilevich e Martino <sup>28</sup>
<b>WAIS – Subteste de vocabulário</b>		
	D	Broadhead e Jacoby <sup>38</sup>
<b>DRS Conceituação</b>		
	N/ASE	Gildengers e colaboradores <sup>35</sup>
	N/ASE	Young e colaboradores <sup>32</sup>
<b>Expressão linguística (ABCD)</b>		
	D	Radanovic e colaboradores <sup>33</sup>
<b>Compreensão CAMCOG</b>		
	D	Radanovic e colaboradores <sup>37</sup>
<b>CAMCOG – Produção</b>		
	D	Radanovic e colaboradores <sup>37</sup>
<b>Total – Linguagem CAMCOG</b>		
	D	Radanovic e colaboradores <sup>37</sup>
<b>Cognição global</b>		
<b>CAMCOG Total</b>		
	D	Radanovic e colaboradores <sup>37</sup>
<b>DRS Total</b>		
	D	Young e colaboradores <sup>32</sup>
	D	Gildengers e colaboradores <sup>35</sup>
<b>MEEM Total</b>		
	D	Young, Murphy e colaboradores <sup>32</sup>

D = déficit estatisticamente significativo em relação ao grupo de comparação; N/ASE = normal/ausência de significância estatística; ABCD = Arizona Battery for Communication Disorders of Dementia;<sup>39</sup> CPT = Continuous Performance Test; DRS = Dementia Rating Scale; MEEM = Miniexame do Estado Mental; Stroop Test;<sup>40</sup> Trailmaking; WAIS WAIS-R Manual = Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised; WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

Outro estudo, que comparou 22 idosos com TB em eutimia a 22 controles, observou que os primeiros tinham desempenho significativamente reduzido na velocidade de processamento, memória de trabalho episódica e fluência verbal, mas não em função executiva.<sup>31</sup> As análises estatísticas sugeriram que os déficits de memória de trabalho e fluência verbal foram significativamente mediados por mudanças na velocidade de processamento, mas isso não foi observado para os déficits de memória episódica.<sup>31</sup>

O estudo Cornell<sup>32</sup> comparou 70 idosos com TB a 37 controles saudáveis e observou que os pacientes apresentaram menor pontuação média no Miniexame do Estado Mental (MEEM) e piores médias nas subescalas de memória e iniciação-perseveração da Dementia Rating Scale (DRS). Todas as pontuações das subescalas da DRS foram mais amplamente distribuídas no grupo de pacientes do que nos controles, exceto *conceituação*. As diferenças entre os grupos nos escores médios do MEEM e da DRS mantiveram-se significativas do ponto de vista estatístico mesmo quando idade e educação foram consideradas.<sup>32</sup>

Um estudo direcionado à linguagem no TB por meio da avaliação dos domínios fonológico, sintático e semântico testou 19 idosos com TB em eutimia e comparou-os a 20 controles. Os pacientes bipolares apresentaram desempenho inferior ao de controles na expressão e na compreensão linguística (seguir comandos e compreensão da leitura de sentenças) e no Test for Reception Grammar – 2. Esses dados levam a crer que a deficiência linguística está presente em pacientes idosos bipolares em eutimia, afetando principalmente as habilidades sintáticas e semântico-lexicais. Entretanto, esses déficits parecem estar inter-relacionados aos prejuízos em outros domínios cognitivos, como funções executivas e memória episódica.<sup>33</sup>

## **Fatores contribuintes**

Em um estudo de seguimento, variáveis como gravidade de sintomas maniformes, fatores de riscos vasculares, duração e idade de início do transtorno não foram preditores de maior taxa de declínio cognitivo em dois anos.<sup>34</sup> Em outro estudo com idosos com TB, o desempenho cognitivo não foi significativamente associado com a gravidade dos sintomas maniformes.<sup>32</sup>

## **Taxa de progressão**

Um estudo de seguimento de dois anos de pacientes idosos com TB e controles não demonstrou maior taxa de declínio cognitivo ao longo do período para os pacientes. Em relação a possíveis variáveis com impacto em domínios cognitivos, foi observado que o número de internações se correlacionou diretamente a maior declínio do domínio de linguagem. A análise de regressão logística multivariada com controle para idade e



inteligência pré-mórbida demonstrou que maior número de hospitalizações foi significativamente associado com maior declínio em linguagem.<sup>34</sup> O tempo de doença também não foi associado a aumento em declínio cognitivo.<sup>31</sup>

Por outro lado, um estudo<sup>23</sup> usou o MEEM para acompanhar pacientes idosos por 5 a 7 anos após hospitalização por mania. Os pesquisadores observaram que oito dos 25 pacientes com TB (32%) apresentaram declínio no MEEM para uma pontuação abaixo de 24 (indicando comprometimento cognitivo). Destes, cinco indivíduos (20%) apresentaram comprometimento cognitivo significativo a ponto de necessitar de suporte de enfermagem em suas casas. Embora nenhum grupo-controle tenha sido incluído, observou-se uma taxa de incidência muito maior que a esperada para demência na população em geral, pareada pela idade. Em outro estudo com a aplicação da DRS em idosos com TB eutímicos e controles, os indivíduos com TB apresentaram mais disfunção cognitiva e declínio cognitivo mais rápido do que o esperado para os controles, que foram pareados para idade e escolaridade. O diagnóstico de TB foi preditor significativo de disfunção cognitiva e declínio ao longo do tempo.<sup>35</sup>

## **CORRELAÇÃO NEUROANATÔMICA**

Embora a correlação dos circuitos neurais com o déficit cognitivo no TB seja especulativa, evidências preliminares de neuroimagem funcional apoiam dados de hipometabolismo frontal e subcortical. Esses déficits parecem estar correlacionados funcionalmente às hiperintensidades de substância branca nos lobos frontais e núcleos da base. Estas regiões são críticas para a função executiva, atenção, velocidade de processamento de informações, aprendizagem e memória.

Alguns autores apontam que disfunções no hemisfério direito estariam relacionadas ao TB, apoiada a relatos de maior comprometimento em função visuoespacial, anormalidades de lateralização e presença de mania secundária associadas a lesões em hemisfério direito. O alargamento dos ventrículos cerebrais também já foi relatado no TB, embora esse dado seja inespecífico e também descrito na esquizofrenia,<sup>41</sup> de modo que poderia ser considerado uma característica inespecífica compartilhada com outros transtornos neuropsiquiátricos.

As correlações neuroanatômicas do TB geralmente envolvem os circuitos frontais (cíngulo anterior, núcleos da base e circuitos temporolímbicos).<sup>42</sup> Também tem sido sugerido que a atenção prejudicada em pacientes maníacos esteja relacionada a anormalidades no circuito fronto-subcortical. Disfunções em circuitos frontoestriatal e mesial-temporal estariam associadas às disfunções executivas no TB.<sup>43</sup>

Hiperintensidades na substância branca foram encontradas mais no TB e nos transtornos afetivos do que na esquizofrenia, e associações entre esses resultados e padrão cognitivo também foram relatados. Outro fator possivelmente associado à redução do desempenho em medidas de velocidade de processamento de informação foram associados a alterações de substância branca. Aparentemente, esses achados em substâncias brancas apontam para a importância de fatores vasculares.<sup>44</sup>

Apesar dos avanços nos estudos neuropsicológicos e de neuroimagem, a etiologia das alterações estruturais do cérebro comumente observadas no TB e sua correlação funcional aos déficits cognitivos permanecem desconhecidas. É possível que anomalias do neurodesenvolvimento possam desempenhar um importante fator assim como a deterioração pela progressão dos processos fisiopatológicos secundários a repetidos episódios de doença. Entretanto, são necessários mais estudos com pacientes no primeiro episódio, assim como em parentes de pacientes com TB, a fim de isolar comprometimentos específicos na função neurocognitiva e associá-los a marcadores genéticos.

## **DEMÊNCIA E FATORES DE RISCO**

Resultados de estudos epidemiológicos sugerem que depressão ou sintomas depressivos podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de declínio cognitivo ou síndromes demenciais.<sup>45</sup> Em relação ao TB, existem evidências que apontam para uma taxa de demência maior que a esperada para indivíduos saudáveis, chegando-se à prevalência de 4 a 19% em pacientes idosos bipolares.<sup>23,46</sup>

Estudos sugerem que o tratamento com lítio possa reduzir o risco da doença de Alzheimer em pacientes com TB.<sup>47</sup> Outro estudo apontou que a prevalência de doença de Alzheimer em sujeitos bipolares sem uso contínuo de lítio era de 33%, enquanto naqueles que usavam o fármaco era de 5%.<sup>46</sup>

A taxa de demência tende a aumentar 6% após cada episódio que acarrete admissão hospitalar dos pacientes, mesmo controlando para as diferenças em idade e gênero.<sup>45</sup>

Dessa forma, o TB pode se apresentar como mais um dos fatores de risco para o desenvolvimento de síndromes demenciais. Contudo, não se deve desvalorizar o impacto das condições geralmente presentes nesses pacientes, como estilo de vida e abuso de substâncias – em especial álcool e tabaco –, assim como a alta taxa de comorbidades cardiovasculares.

## **COMORBIDADES E COGNIÇÃO**

Pacientes com TB apresentam altas taxas de comorbidades clínicas e psiquiátricas ao longo da vida. Das clínicas, as mais frequentes são síndrome metabólica e anormalidades endócrinas, bem como doenças respiratórias e cardiovasculares e uma média de 3 a 4 comorbidades para cada idoso bipolar.

Em relação às comorbidades psiquiátricas, estas parecem ser menores em idosos do que em adultos jovens, exceto pelas taxas de demência. Os transtornos mentais comórbidos mais comuns nesses pacientes são os de ansiedade e aqueles por uso de substância.

Um estudo observou as taxas ao longo da vida e nos últimos 12 meses para uso de álcool (38,1 e 38,1%, respectivamente), distímia (15,5 e 7,1%), transtorno de ansiedade generalizada (20,5 e 9,5%), transtorno de pânico (19,0 e 11,9%) e foram significativamente maiores do que entre os idosos entrevistados sem TB. Em relação a adultos jovens bipolares, os idosos apresentaram taxas menores ao longo da vida e nos últimos 12 meses para uso de álcool e, nos últimos 12 meses, para distímia e transtorno de pânico. Homens idosos com TB relataram maior prevalência de alcoolismo, e as mulheres, de transtorno de pânico.<sup>48</sup>

A prevalência ao longo da vida de abuso de substâncias parece diminuir com o envelhecimento: 69,6% em pacientes com menos de 30 anos; 75,5% de 30 a 39 anos; 57,4% de 40 a 49 anos; 46,2% de 50 a 59 anos; e 29,4% para aqueles com idade acima de 60 anos. Outro estudo com idosos do serviço de veteranos dos Estados Unidos observou que 28,6% de todos os indivíduos com TB apresentavam alguma comorbidade psiquiátrica, como demência, abuso de substâncias, transtorno de estresse pós-traumático ou outro transtorno de ansiedade. O abuso de substâncias foi visto em 8,9% dos

veteranos idosos com TB, enquanto transtorno de estresse pós-traumático apareceu em 5,4%; outros transtornos de ansiedade foram diagnosticados em 9,7%, e demência, em 4,5%. Pacientes idosos com TB e abuso de substâncias são mais propensos a ter idade menos avançada, fazer parte de minorias sociais e ser solteiros e sem-teto se comparados àqueles com transtornos de ansiedade ou demência comórbidos. O número de internações foi maior entre os veteranos idosos com TB e demência em comparação a veteranos com TB e outras comorbidades.<sup>49</sup>

Tendo em vista o grande número de comorbidades clínicas associadas às comorbidades psiquiátricas, atribuir o peso de uma determinada condição comórbida ao déficit cognitivo pode ser difícil.

## **MEDICAMENTOS E COGNIÇÃO**

A discussão dos efeitos da medicação sobre as funções cognitivas no TB deve ser iniciada com a ressalva de que a investigação nessa área é limitada pela fenomenologia do transtorno. Mais estudos, concebidos especificamente para a investigação dos efeitos de diferentes medicamentos no funcionamento neuropsicológico de indivíduos com TB, são necessários para pormenorizar os efeitos da medicação sobre a cognição. Entretanto, os estudos que avaliam a cognição desses pacientes em geral apresentam uma pequena amostra de sujeitos idosos. Soma-se a isto o baixo poder estatístico na maioria dos estudos para analisar o potencial efeito dos medicamentos individualmente sobre o desempenho cognitivo.

Ainda não está claro o real impacto dos medicamentos para TB na cognição, principalmente em idosos. Na literatura internacional, existem diversas listas de medicamentos inapropriados para o uso nessa população específica, a fim de que se possa reduzir o risco de iatrogenia. Nessas listas, os benzodiazepínicos, assim como os antipsicóticos de primeira geração e antidepressivos tricíclicos, são apontados como os principais responsáveis por déficits cognitivos secundários ao uso de medicamentos. Porém, alguns estudos apontam que o desempenho cognitivo possa melhorar com o tratamento das fases do TB em idosos,<sup>50</sup> e outros autores apontam que o impacto dos principais medicamentos para o TB na capacidade cognitiva seja insignificante. Assim, o real impacto na cognição pelo uso crônico dos fármacos para o TB em idosos ainda carece de comprovação.

O medicamento para o TB mais estudado em relação ao impacto na cognição é o lítio. Inicialmente, um clássico estudo sobre a cognição e esse fármaco sugeria seu efeito adverso sobre atenção, memória de curto prazo e habilidades psicomotoras em pacientes bipolares sob uso prolongado.<sup>51</sup> Estudos subsequentes apontaram para a presença de impacto negativo no desempenho dos pacientes nas provas cognitivas, em especial nas memórias de curto e longo prazo, retardo da velocidade motora e no tempo de reação e na fluência associativa.<sup>52,53</sup> Um estudo observou que pacientes em eutímia tratados com lítio apresentaram melhoras nos testes de memória, capacidade visuomotora e capacidade associativa após suspensão do medicamento.

Contudo, há estudos que defendem a noção de que o lítio não seja necessariamente prejudicial ao funcionamento cognitivo em pacientes com TB. Pesquisas recentes têm estudado a possibilidade de o fármaco ter um efeito neuroprotetor em doenças neurodegenerativas, sobretudo na redução de risco de desenvolvimento de doença de Alzheimer em pacientes bipolares.<sup>46,47</sup>

O valproato e a carbamazepina foram inicialmente associados a déficits de atenção, memória e processamento de informações, embora tal associação permaneça inconclusiva com base em uma revisão da literatura.<sup>54</sup> Outro estudo aponta que o divalproato possa gerar leves déficits na atenção, nas memórias de curto e longo prazo e na capacidade de tomada de decisão e reduzir a velocidade motora e flexibilidade cognitiva.<sup>53</sup> Já a carbamazepina associou-se a déficits leves nas memórias de curto e longo prazo, mas sem efeitos adversos significativos sobre a velocidade motora.<sup>53</sup> Entre os estabilizadores do humor da classe de anticonvulsivantes, apenas a lamotrigina não apresentou efeitos adversos significativos na cognição. Um estudo retrospectivo sobre a eficácia desse medicamento no TB observou melhora da capacidade cognitiva,<sup>55</sup> e os pacientes que estavam mais deprimidos no início da pesquisa foram os que apresentaram a maior melhora.

Antidepressivos com efeitos anticolinérgicos, como os tricíclicos, podem estar associados a déficits cognitivos. Em relação aos medicamentos mais novos, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina e bupropiona, ainda não existem evidências de déficits cognitivos associados.<sup>53</sup>

No que se refere ao uso de antipsicóticos, estudos não controlados têm relatado pior função executiva em pacientes com TB que os utilizam, se

comparados àqueles que não os utilizam. Ao se comparar os antipsicóticos de primeira geração aos de segunda, os últimos estão associados a melhor padrão cognitivo. Estudos apontam essa melhora na função cognitiva também em pacientes com esquizofrenia, mas elas são modestas e podem refletir apenas uma consequência do controle sintomático.<sup>53</sup> Melhoras em fluência verbal, velocidade psicomotora e memória verbal têm sido associadas ao tratamento com clozapina, sendo que a quetiapina e a olanzapina também demonstraram ter algum efeito benéfico nessa população.<sup>54</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Questões em relação à dificuldade diagnóstica, heterogeneidade de amostra, a diferença entre estudos com pacientes internados e ambulatoriais, medicamentos em uso, fases da doença, gravidade, ausência de reavaliação e tratamentos duplos-cegos são alguns dos pontos a serem resolvidos para que se consigam dados com maior poder estatístico referentes ao TB em idosos.<sup>18</sup>

Entretanto, dados atuais da literatura apontam para a presença de déficits cognitivos associados ao transtorno, que estão presentes desde o início da doença até a terceira idade. Esses prejuízos aparentemente apresentam impacto na qualidade de vida dos pacientes, e mais estudos ainda são necessários para que se possam desenvolver tratamentos específicos, seja para a prevenção, seja para o comprometimento já instalado.

## REFERÊNCIAS

1. Veras R. Population aging today: demands, challenges and innovations. *Rev Saude Publica*. 2009;43(3):548-54.
2. Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar Disord*. 2004;6(5):343-67.
3. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord*. 2001;3(3):106-50.
4. Sajatovic M, Blow FC, Ignacio RV, Kales HC. New-onset bipolar disorder in later life. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(4):282-9.
5. Ferrari AJ, Baxter AJ, Whiteford HA. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011;134(1-3):1-13.
6. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002;37(7):316-25.
7. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*. 1997;27(5):1079-89.



8. Tariot PN, Podgorski CA, Blazina L, Leibovici A. Mental disorders in the nursing home: another perspective. *Am J Psychiatry*. 1993;150(7):1063-9.
9. Copeland JRM, Abou-Saleh MT, Blazer DG. Principles and practice of geriatric psychiatry. Chichester: John Willey & Sons; 1994.
10. Glasser M, Rabins P. Mania in the elderly. *Age Ageing*. 1984;13(4):210-3.
11. Chu D, Gildengers AG, Houck PR, Anderson SJ, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd, et al. Does age at onset have clinical significance in older adults with bipolar disorder? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(12):1266-71.
12. Depp CA, Jin H, Mohamed S, Kaskow J, Moore DJ, Jeste DV. Bipolar disorder in middle-aged and elderly adults: is age of onset important? *J Nerv Ment Dis*. 2004;192(11):796-9.
13. Cassidy F, Carroll BJ. Vascular risk factors in late onset mania. *Psychol Med*. 2002;32(2):359-62.
14. Subramaniam H, Dennis MS, Byrne EJ. The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(8):733-7.
15. Tohen M, Shulman KI, Satlin A. First-episode mania in late life. *Am J Psychiatry*. 1994;151(1):130-2.
16. Robinson RG, Boston JD, Starkstein SE, Price TR. Comparison of mania and depression after brain injury: causal factors. *Am J Psychiatry*. 1988;145(2):172-8.
17. Van Gerpen MW, Johnson JE, Winstead DK. Mania in the geriatric patient population: a review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1999;7(3):188-202.
18. Rocca CC, Lafer B. Alterações neuropsicológicas no transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(3):226-37.
19. Kraepelin E, Diefendorf AR. Clinical psychiatry: a text-book for students and physicians. New York: The Macmillan Company; 1907.
20. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*. 2006;8(2):103-16.
21. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry*. 2000;48(7):674-84.
22. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 1999;175:246-51.
23. Dhingra U, Rabins PV. Mania in the elderly: a 5-7 year follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(6):581-3.
24. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(434):17-26.
25. Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disord*. 2011;13(4):334-42.
26. Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman EF, Hofman PA, Derix MM, et al. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(4):274-80.
27. Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, Rogers JC, Holm MB, Bhalla RK, et al. Cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(2):174-9.
28. Strejilevich SA, Martino DJ. Cognitive function in adulthood and elderly euthymic bipolar patients: a comparison to test models of cognitive evolution. *J Affect Disord*. 2013;150(3):1188-91.
29. Tsai SY, Lee HC, Chen CC, Huang YL. Cognitive impairment in later life in patients with early-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9(8):868-75.
30. Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Ais ED, Strejilevich SA. Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;105(1-3):291-5.

31. Delaloye C, Moy G, Baudois S, de Bilbao F, Remund CD, Hofer F, et al. Cognitive features in euthymic bipolar patients in old age. *Bipolar Disord.* 2009;11(7):735-43.
32. Young RC, Murphy CF, Heo M, Schulberg HC, Alexopoulos GS. Cognitive impairment in bipolar disorder in old age: literature review and findings in manic patients. *J Affect Disord.* 2006;92(1):125-31.
33. Radanovic M, Nunes PV, Forlenza OV, Braga Ladeira R, Gattaz WF. Cognitive-linguistic deficits in euthymic elderly patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;150(2):691-4.
34. Schouws SN, Stek ML, Comijs HC, Dols A, Beekman AT. Cognitive decline in elderly bipolar disorder patients: a follow-up study. *Bipolar Disord.* 2012;14(7):749-55.
35. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, Mazumdar S, Hyams AV, Reynolds Iii CF, et al. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009;11(7):744-52.
36. Schouws SN, Comijs HC, Stek ML, Dekker J, Oostervink F, Naarding P, et al. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17(6):508-15.
37. Radanovic M, Nunes PV, Gattaz WF, Forlenza OV. Language impairment in euthymic, elderly patients with bipolar disorder but no dementia. *Int Psychogeriatr.* 2008;20(4):687-96.
38. Broadhead J, Jacoby R. Mania in old age: a first prospective study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1990;5:215-22.
39. Bayles K, Tomoeda C. *Arizona Battery for Communication Disorders of Dementia (ABCD)*. Arizona: Canyonlands Publishing Inc; 1993.
40. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 1935;18(6):643-62.
41. Pearlson GD. Structural and functional brain changes in bipolar disorder: a selective review. *Schizophr Res.* 1999;39(2):133-40.
42. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature.* 1997;386(6627):824-7.
43. Blumberg HP, Charney DS, Krystal JH. Frontotemporal neural systems in bipolar disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2002;7(4):243-54.
44. Steffens DC, Krishnan KR. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry.* 1998;43(10):705-12.
45. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(12):1662-6.
46. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2007 Apr;190:359-60.
47. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord.* 2010;12(1):87-94.
48. Goldstein BI, Herrmann N, Shulman KI. Comorbidity in bipolar disorder among the elderly: results from an epidemiological community sample. *Am J Psychiatry.* 2006;163(2):319-21.
49. Sajatovic M, Blow FC, Ignacio RV. Psychiatric comorbidity in older adults with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21(6):582-7.
50. Wylie ME, Mulsant BH, Pollock BG, Sweet RA, Zubenko GS, Begley AE, et al. Age at onset in geriatric bipolar disorder. Effects on clinical presentation and treatment outcomes in an inpatient sample. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1999;7(1):77-83.
51. Lund Y, Nissen M, Rafaelsen OJ. Long-term lithium treatment and psychological functions. *Acta Psychiatr Scand.* 1982;65(3):233-44.
52. Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *J Affect Disord.* 2000;60(3):147-57.



53. Goldberg JF, Chengappa KN. Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009;11 Suppl 2:123-37.
54. Macqueen G, Young T. Cognitive effects of atypical antipsychotics: focus on bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord.* 2003;5 Suppl 2:53-61.
55. Khan A, Ginsberg LD, Asnis GM, Goodwin FK, Davis KH, Krishnan AA, et al. Effect of lamotrigine on cognitive complaints in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(11):1483-90.

**21**



# Transtorno bipolar e gestação

**Adiel Rios**

**Mariana Pedrini Uebel**

**Lineth Hiordana Ugarte Bustamante**

**Elisa Brietzke**

## **INTRODUÇÃO**

Por ter seu pico de incidência na adolescência e início da idade adulta, o transtorno bipolar (TB) muitas vezes afetará o indivíduo durante a fase da vida em que o planejamento da constituição de uma família está sendo feito. Tratar mulheres com TB que planejam engravidar, estão grávidas ou em período pós-parto é um dos maiores desafios para o psiquiatra. Discute-se até que ponto o uso de estabilizadores do humor na gestação estaria associado a malformações congênitas, embora a suspensão do seu uso esteja indubitavelmente ligada a aumento da recidiva de episódios de humor alterado. <sup>1</sup> Para fazer escolhas informadas sobre o manejo do TB durante a gravidez, os médicos, pacientes e sistema de saúde devem pesar os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança dos tratamentos em gestantes e os potenciais riscos de recaídas ou recorrências no caso de interrupção do tratamento. <sup>2</sup>

## **IMPACTO DO TRANSTORNO BIPOLAR SOBRE OS DESFECHOS PERINATAIS**

O diagnóstico de TB tem sido associado com um pequeno aumento do risco de várias complicações na gravidez em estudos observacionais. Por exemplo, um grande estudo australiano, que envolveu mais de 6 mil mulheres, encontrou que, em comparação a controles saudáveis, as mães com TB tinham risco significativamente maior de anomalias placentárias, hemorragias pré-parto e problemas relacionados ao uso de substâncias.<sup>3</sup> Outro estudo observacional em larga escala, que utilizou o banco de dados do sistema de seguro saúde de Taiwan, mostrou que o diagnóstico de TB foi associado com risco significativamente maior de baixo peso ao nascer, parto prematuro e recém-nascido pequeno para a idade gestacional, comparando mulheres com o transtorno a controles sem diagnóstico psiquiátrico.<sup>4</sup> Dados combinados de três sistemas de registro de todos os nascimentos na Suécia (incluindo 332.137 mulheres com dois ou mais registros de diagnóstico de TB) mostraram que tanto as pacientes tratadas quanto as não tratadas tinham maior risco de cesariana e parto prematuro e que somente aquelas não tratadas tinham um risco maior de parto de bebês com um perímetro craniano reduzido e hipoglicemia neonatal.<sup>5</sup> Independentemente do *status* do tratamento, as taxas de tabagismo, sobrepeso e abuso de substâncias foram significativamente maiores entre as mulheres com diagnóstico de TB, se comparadas àquelas do grupo-controle.

Alguns estudos também mostram que filhos de mulheres com TB têm aumento de risco para prejuízo cognitivo e para transtornos mentais.<sup>2</sup> Uma coorte de 117 filhos de 88 pais com TB com idades entre 4 e 18 anos e 171 filhos de pais sem transtornos mentais mostrou que as crianças e adolescentes em risco tinham taxas aumentadas de transtornos do humor e de ansiedade, bem como déficits de memória e atenção, além de comportamento disruptivo.

<sup>6</sup>Esses achados foram confirmados em outros estudos de prole.<sup>7,8</sup>

## **IMPACTO DO CICLO GRÁVIDO--PUERPERAL NO CURSO DO TRANSTORNO BIPOLAR**

O risco relativo durante a gravidez, em comparação a outros períodos, permanece incerto, mas o estudo de Viguera e colaboradores<sup>9</sup> encontrou que o risco global de pelo menos uma recorrência em mulheres grávidas com TB não tratado foi de 71%, desafiando uma percepção clínica de que a gestação teria um efeito protetor contra novos episódios de humor alterado. Estudos

recentes indicam que a gravidez não parece ter um efeito protetor contra o aparecimento do TB, tampouco contribui para seu agravamento.<sup>9</sup>

Em contraste, sabe-se que, de todos os períodos da vida, o pós-parto confere maior risco de exacerbação do TB.<sup>10</sup> As estimativas do risco de recaída estão na faixa de 20 a 80% nesse período,<sup>11,12</sup> especialmente nos primeiros 90 dias.<sup>10</sup> O perinatal também está associado a um risco elevado de novos casos de transtornos do humor.<sup>13</sup>

Entre as mulheres com transtornos afetivos graves, o risco de ocorrência da doença parece ser muito maior durante o período pós-parto do que na gravidez.<sup>9</sup> O maior número de recorrências é de polaridade depressiva, e o risco de recorrência está fortemente associado com menor idade de início do transtorno e altas taxas de recorrência ao longo da vida.<sup>9</sup> Akdeniz e colaboradores<sup>14</sup> identificaram fatores de risco relacionados ao período perinatal (a gravidez e o pós-parto foram agrupados). Os fatores que aumentaram o risco de recaída foram: idade materna mais jovem no início do transtorno e ocorrência de um episódio de TB durante gravidez anterior.<sup>14</sup>

Quanto às hospitalizações, um estudo demonstrou que, no grupo de novas mães, o primeiro mês após o parto esteve associado com risco aumentado de readmissão psiquiátrica.<sup>15</sup> Múltiplas internações anteriores previram readmissões, e o mais forte fator preditor de readmissão pós-parto foi internação psiquiátrica antes do parto (com diagnóstico de TB).<sup>15</sup> Durante o primeiro ano pós-parto, 26,9% das mulheres com história de doença bipolar foram readmitidas.<sup>15</sup>

Sabe-se que o parto age como um gatilho poderoso para episódios depressivos em algumas mulheres e que aquelas com longa história de transtorno do humor são particularmente vulneráveis.<sup>16</sup> Porém, a primiparidade também é considerada um fator de risco para a ocorrência de episódios de humor alterado, em especial para episódios depressivos.<sup>17</sup> Acredita-se que a transição de papéis ou as dificuldades de adaptação à condição de mãe possam ser mais marcadas na primeira gestação.

A fisiopatologia da exacerbação do TB durante o período pós-parto ainda não é completamente entendida.<sup>10</sup> Teorias propostas incluem a interrupção do sono, distúrbios no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e flutuação dos níveis hormonais de estrogênio e progesterona.<sup>10</sup>

## **RISCOS POTENCIAIS ASSOCIADOS AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA GESTAÇÃO**

Embora informações acumuladas nas últimas décadas sugiram que o uso de alguns medicamentos psiquiátricos seja seguro durante a gravidez, <sup>18</sup> o conhecimento sobre os riscos da exposição pré-natal a estabilizadores do humor continua longe de ser completo. Todos os psicotrópicos se difundem prontamente através da placenta, e nenhuma medicação que costuma ser usada para manter a remissão do TB foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos. Por razões éticas, não é possível conduzir um estudo randomizado controlado contra placebo para avaliar a segurança de medicamentos em gestantes. Por conseguinte, a maioria das informações sobre a segurança reprodutiva desses fármacos deriva de relatos de casos, de séries de casos e de estudos retrospectivos. Para orientar os médicos que procuram informações sobre a segurança de medicamentos na gravidez, a FDA estabeleceu um sistema que classifica os medicamentos em cinco categorias de risco (A, B, C, D e X), com base em dados derivados de estudos com humanos e animais. Na Categoria A estão os medicamentos considerados seguros para utilização durante a gravidez, enquanto os fármacos da Categoria X são contraindicados por terem demonstrado riscos ao feto que superam qualquer benefício para a paciente. Os medicamentos das Categorias B a D são considerados de risco intermediário, que é maior na categoria D. A maioria dos estabilizadores do humor se encontra na Categoria C, em que faltam estudos adequados com humanos e risco para o feto não pode ser descartado.

É importante ressaltar que anomalias fetais são muitas vezes aleatórias, notavelmente comuns e representam uma alta taxa basal (2% de anomalias maiores), contra a qual deve ser comparado um possível efeito teratogênico. A formação básica de sistemas de órgãos principais acontece no início da gravidez, estando praticamente completa nas primeiras 12 semanas após a concepção. No entanto, muitas vezes a gravidez não é diagnosticada nas primeiras 6 a 8 semanas, período em que as etapas críticas de desenvolvimento de órgãos importantes já ocorreram.

A Tabela 21.1 descreve os principais riscos de teratogenicidade associados aos medicamentos mais usados no tratamento do TB. É importante lembrar que existem muitas limitações na literatura disponível. Por exemplo, vários

estudos sobre a segurança dos anticonvulsivantes foram realizados em mulheres com epilepsia, e muitos deles com antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia. Além disso, muitas pacientes usam associações de medicamentos, que não foram sistematicamente avaliadas.

**TABELA 21.1**

Resumo dos principais riscos associados ao uso de estabilizadores do humor na gravidez

Medicamento	Riscos associados
Lítio	Malformação cardíaca (anomalia de Ebstein: aproximadamente 0,1%, contra basal de 0,05%). Hipotireoidismo neonatal Diabetes insípido Polidrâmnio Secretado no leite materno Categoria D
Valproato	Espinha bífida (1 a 5% de risco) Defeitos estruturais de coração e membros Face dismórfica Secretado no leite materno Categoria D
Carbamazepina/oxcarbazepina	Espinha bífida (aproximadamente 1%) Face dismórfica Secretado no leite materno Categoria C
Lamotrigina	Sem estudos consistentes Pode acarretar fenda palatina, hipospádia e malformações intestinais, principalmente quando associada a valproato Categoria C
Antipsicóticos atípicos	Sem estudos consistentes Aparentemente seguros na gravidez Associados a efeitos extrapiramidais ou síndrome de retirada no recém-nascido Categoria C
Benzodiazepínicos	Possível associação com fenda palatina (0,7%) Secretados no leite materno Categoria C

## RISCOS ASSOCIADOS A NÃO ADESÃO OU SUSPENSÃO DO USO DE PSICOFÁRMACOS

Considerando os riscos potenciais dos medicamentos utilizados na manutenção do TB, muitos pacientes e clínicos podem sentir-se atraídos pela ideia de suspender os estabilizadores do humor no período pré-concepcional. Embora essa ação seja adotada comumente na prática clínica, existem poucos estudos comparando a manutenção à suspensão de estabilizadores do humor no período pré-concepcional ou no início da gestação, e muitas *guidelines* não adotam diretrizes específicas a esse respeito. <sup>19</sup>



O melhor estudo disponível sobre esse tema é de Viguera e colaboradores,<sup>20</sup> que aponta 85% de risco de recorrência nas gestantes que descontinuaram o uso de estabilizadores do humor, contra 37% naquelas que não descontinuaram. Além disso, o tempo médio até a recorrência seguinte foi de nove semanas nas pacientes que descontinuaram e de 41 semanas naquelas que mantiveram. Um resumo do balanço entre riscos e benefícios da descontinuação do tratamento na gravidez está demonstrado no Quadro 21.1. O risco de recorrência era ainda mais pronunciado quando a suspensão era feita de maneira súbita.

**QUADRO 21.1** Balanço dos riscos e benefícios da manutenção ou suspensão dos estabilizadores do humor no período pré-concepcional ou gestacional

Riscos de descontinuar tratamento	Riscos de manter tratamento
Risco de recaída na gravidez: intermediário	Teratogenicidade: risco incerto
Risco de recaída no pós-parto: alto	Efeitos sobre o recém-nascido: risco intermediário
Gravidade da recaída: potencialmente alta	Efeitos no comportamento da criança a longo prazo: incertos
Alta morbidade da recaída	Disponibilidade de tratamentos alternativos: psicoterapia, eletroconvulsoterapia
Sintomas subsindrômicos	
Interação pobre com recém-nascido	
Risco de abuso de substâncias	
Risco de suicídio	

Os transtornos do humor perinatais não tratados apresentam risco grave para o feto e a criança.<sup>10</sup> Mania e depressão não tratadas podem aumentar a probabilidade de comportamento de risco e uso de drogas.<sup>10</sup> Além disso, segundo Battle e colaboradores,<sup>21</sup> a presença de sintomas depressivos ou sintomas maníacos não tratados durante a gravidez prediz um risco 10 vezes superior de sintomas de humor contínuos ou novos no período pós-parto.<sup>21</sup> Recaídas do transtorno afetivo e psicótico agudo na gravidez podem causar comportamentos impulsivos e autoagressivos, bem como desatenção na assistência perinatal.<sup>10</sup> Em caso de necessidade de tratamento de emergência agudo, a exposição a altas doses de várias drogas psicotrópicas é necessária.<sup>10</sup> Os médicos têm, portanto, a difícil tarefa de equilibrar os riscos que os medicamentos apresentam para a mãe e o feto com os riscos apresentados pelo próprio transtorno materno não tratado durante a gravidez e o pós-parto.<sup>12</sup>

## **ABUSO DE SUBSTÂNCIAS, SUICÍDIO E INFANTICÍDIO**

Episódios de humor alterado no pós-parto ocorrem em cerca de 10 a 15% das mulheres da população em geral e resultam em morbidade significativa para a mãe e a criança, incluindo consequências potencialmente devastadoras, como suicídio e infanticídio.<sup>22</sup> O TB interfere no comportamento materno, envolvendo a segurança da criança e seu desenvolvimento.<sup>22</sup> A exposição à depressão pós-parto também está associada com desenvolvimento mais lento da linguagem, problemas comportamentais e baixo quociente de inteligência (QI) na criança.<sup>22</sup>

Um recente estudo avaliou a prevalência de pensamentos de automutilação e ideação suicida durante o período pós-parto de um ano em mulheres com transtorno depressivo ou TB tipo II.<sup>23</sup> Durante o primeiro ano pós-parto, 16,97% relataram pensamentos de automutilação, enquanto 6,16% relataram ideação suicida.<sup>23</sup> Além disso, essas mulheres relataram níveis mais elevados de depressão e sintomas de hipomania.<sup>23</sup>

A psicose pós-parto é mais frequentemente encontrada em novas mães com TB e tem sido associada com aumento do risco de infanticídio, um resultado muito raro, mas trágico.<sup>21</sup> Até 60% das mulheres com episódios depressivos no pós-parto têm pensamentos obsessivos relacionados a agredir o bebê.<sup>21</sup> Esses pensamentos são intrusivos e semelhantes àqueles presentes no transtorno obsessivo-compulsivo<sup>21</sup> e não representam o desejo de machucar o bebê, mas, ao longo do tempo, podem levar a mãe a evitar o recém-nascido, em um esforço para minimizá-los.<sup>22</sup> A vergonha e a culpa associadas com tais imagens ou pensamentos intrusivos podem reduzir a probabilidade de a genitora falar com seu médico sobre esse sintoma.<sup>22</sup>

Enquanto o risco de mortes e tentativas de suicídio é mais baixo durante e após a gravidez do que na população de mulheres em geral, os suicídios são responsáveis por até 20% de todas as mortes pós-parto e representam uma das principais causas de mortalidade no periparto.<sup>24</sup> Segundo Hirst e Moutier,<sup>24</sup> a transição para a parentalidade é um evento estressante na vida, e a exposição a tais eventos pode desencadear os primeiros episódios de mania ou estados mistos potencialmente graves.<sup>24</sup> Além disso, o aumento do risco de suicídio está relacionado a estressores, tais como eventos de vida.<sup>25</sup>

Assim, é importante discutir com essas mulheres alguns sintomas, tais como pensamentos obsessivos e ideação suicida.<sup>22</sup> Uma paciente com ideação suicida ativa ou passiva pode citar seu bebê ou a família como uma razão para não prejudicar a si mesma;<sup>22</sup> no entanto, em episódios depressivos de

maior gravidade, pode ver-se como uma mãe ruim e acreditar que seu filho estaria melhor sem ela.<sup>24</sup> Uma mulher que tem ideação suicida ativa ou pensamentos de que seu filho ou sua família se beneficiariam de sua morte exige avaliação psiquiátrica de emergência e possível internação hospitalar.<sup>24</sup> Em relação à psicose pós-parto, esta tem sido relacionada fortemente com o TB, tanto em estudos epidemiológicos como clínicos.<sup>24</sup>

## ACONSELHAMENTO

As pacientes com TB muitas vezes pedem a seu médico informações sobre planejamento familiar, expressando sua preocupação com o impacto da doença na prole.<sup>26</sup> Três áreas que devem ser incluídas nas consultas com as pacientes e seus parceiros são a hereditariedade da doença, os riscos durante a gravidez e os cuidados necessários no período pós-parto.<sup>10,26</sup> Esses tópicos devem ser tratados pelo médico psiquiatra e, no caso da gestante, também pelo obstetra, que *precisa* estar envolvido.<sup>10</sup> Considerando que esse grupo de mulheres está optando por ter filhos de modo cada vez mais frequente, prevê-se a crescente ocorrência de casos de pacientes bipolares buscando aconselhamento pré-concepcional.<sup>27</sup>

Os resultados de alguns estudos recentes em indivíduos com TB foram consistentes com os de pacientes com epilepsia, indicando uma incidência significativamente maior de distúrbios menstruais e hiperandrogenismo entre as mulheres que usaram valproato, se comparadas àquelas que receberam outros agentes e a controles saudáveis.<sup>28</sup> Além disso, o uso de antipsicóticos típicos convencionais, como a risperidona, tem sido associado com hiperprolactinemia na sua dose típica, o que acarreta risco de disfunção sexual e infertilidade.<sup>29</sup>

Está bem estabelecido que o risco de recaída do TB é elevado na gravidez e no pós-parto, e essas pacientes têm taxas muito mais altas de complicações obstétricas e neonatais.<sup>27</sup> O risco do uso de medicamentos deve ser ponderado com o risco de recaída em gestantes bipolares, particularmente naquelas que interrompem a medicação.<sup>10,27</sup> As discussões sobre a pré-concepção também devem focar a prevenção de recaídas e a otimização da saúde em geral.<sup>27</sup>

As pacientes com TB que consideram inaceitáveis os riscos da gravidez devem ser encorajadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes.<sup>10</sup> Alguns agentes antiepilépticos usados para tratar o transtorno interagem com

contraceptivos orais, como a carbamazepina, a oxcarbazepina e o topiramato, bem como aumentam a taxa de depuração do contraceptivo oral.<sup>10</sup> As pacientes que recebem tratamento com um desses fármacos devem usar uma dose mais elevada do contraceptivo ou outro método contraceptivo não hormonal associado (p. ex., preservativo) ou, ainda, outro método eficaz (dispositivo intrauterino, laqueadura tubária).<sup>10</sup>

O aconselhamento genético para pacientes com transtornos do humor e seus cônjuges envolve a criação de heredograma, que visa identificar a variedade de fenótipos do transtorno afetivo dentro da família.<sup>30</sup> A paciente e seu companheiro devem ser informados, no que diz respeito à genética, da hipótese atual de que vários genes ainda não completamente identificados podem contribuir para a suscetibilidade ao TB e de que o efeito desses genes é moderado pelo ambiente.<sup>31</sup> De forma geral, o risco para desenvolver TB entre os parentes de primeiro grau de um paciente bipolar foi estimado entre 1,5 e 10,2%, e acredita-se que seja mais elevado para a prole quando um dos pais apresenta o transtorno de início precoce.<sup>10,26</sup>

O médico responsável pela gestante com TB que planeja continuar com sua gravidez deve levar em conta o estado mental atual da paciente, a história de sua doença e o curso desta durante possíveis gestações anteriores e períodos pós-parto.<sup>10,11</sup> Deve-se lembrar que o TB é frequentemente tratado com medicação de manutenção de longo prazo e que isso pode ter de ser modificado para aquelas que planejam ter filhos.<sup>11</sup>

Altshuler e colaboradores<sup>32</sup> propuseram o seguinte algoritmo para manejo da paciente com TB que está planejando engravidar ou já está grávida:

- rever com a paciente os riscos associados à medicação e suas alternativas
- fazer um planejamento de mudanças de tratamento com a paciente de acordo com sua história de risco de recaída
- basear o tratamento durante a gravidez de acordo com o trimestre e o nível de potencial risco de recaída durante a gravidez
- considerar opções para a profilaxia para reduzir o risco de recaída após o parto

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os profissionais envolvidos no atendimento de mulheres em idade fértil com história de transtorno do humor devem discutir com suas pacientes seu desejo de gestar ou de evitar a gravidez e, no primeiro caso, conversar a respeito das particularidades do tratamento no período perinatal.<sup>16</sup> O psiquiatra não deve ver o planejamento da gravidez e o acompanhamento de gestantes com TB como um evento inesperado, mas como uma ocorrência comum na vida de uma mulher em idade reprodutiva, e, como tal, esse assunto deve ser incluído rotineiramente no atendimento dessas pacientes.

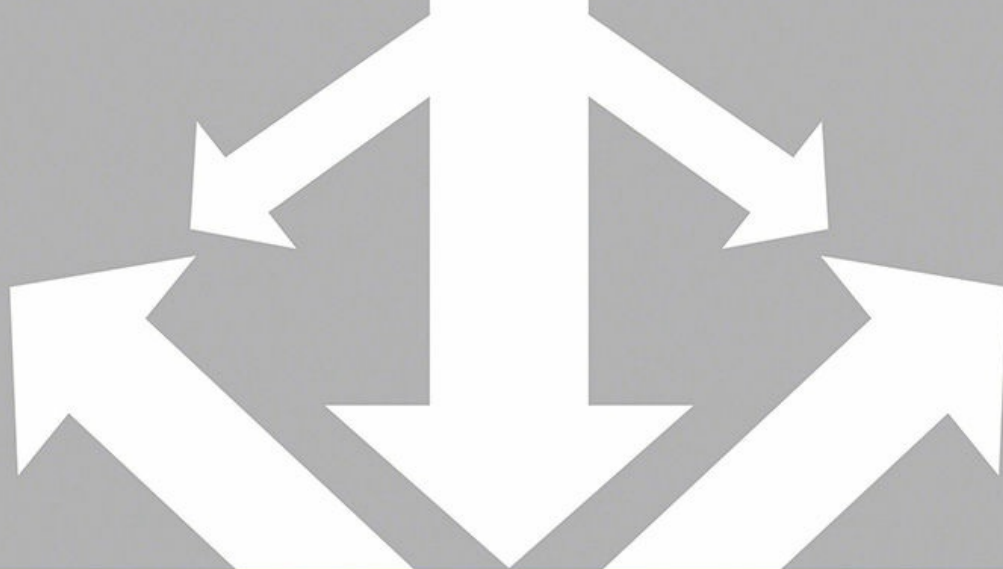
## REFERÊNCIAS

1. Toh S, Li Q, Cheetham TC, Cooper WO, Davis RL, Dublin S, et al. Prevalence and trends in the use of antipsychotic medications during pregnancy in the US, 2001-2007: a population-based study of 585,615 deliveries. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(2):149-57.
2. Epstein RA, Moore KM, Bobo WV. Treatment of bipolar disorders during pregnancy: maternal and fetal safety and challenges. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015;7:7-29.
3. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich LA. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):79-91.
4. Lee HC, Lin HC. Maternal bipolar disorder increased low birthweight and preterm births: a nationwide population-based study. *J Affect Disord*. 2010;121(1-2):100-5.
5. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7085.
6. Henin A, Biederman J, Mick E, Sachs GS, Hirshfeld-Becker DR, Siegel RS, et al. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatry*. 2005;58(7):554-61.
7. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Henin A, Faraone SV, Dowd ST, De Petrillo LA, et al. Psychopathology in the young offspring of parents with bipolar disorder: a controlled pilot study. *Psychiatry Res*. 2006;145(2-3):155-67.
8. Duffy A, Alda M, Crawford L, Milin R, Grof P. The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*. 2007;9(8):828-38.
9. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Lepri B, Baldessarini RJ. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry*. 2011;168(11):1179-85.
10. Curtis V. Women are not the same as men: specific clinical issues for female patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7 Suppl 1:16-24.
11. Doyle K, Heron J, Berrisford G, Whitmore J, Jones L, Wainscott G, et al. The management of bipolar disorder in the perinatal period and risk factors for postpartum relapse. *Eur Psychiatry*. 2012;27(8):563-9.
12. Di Florio A, Forty L, Gordon-Smith K, Heron J, Jones L, Craddock N, et al. Perinatal episodes across the mood disorder spectrum. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(2):168-75.
13. Frey BN, Simpson W, Wright L, Steiner M. Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire as a screening tool for bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period.

- J Clin Psychiatry. 2012;73(11):1456-61.
14. Akdeniz F, Vahip S, Pirildar S, Vahip I, Doganer I, Bulut I. Risk factors associated with childbearing-related episodes in women with bipolar disorder. *Psychopathology*. 2003;36(5):234-8.
  15. Munk-Olsen T, Laursen TM, Mendelson T, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB. Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(2):189-95.
  16. Meltzer-Brody S, Stuebe A. The long-term psychiatric and medical prognosis of perinatal mental illness. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(1):49-60.
  17. Di Florio A, Jones L, Forty L, Gordon-Smith K, Blackmore ER, Heron J, et al. Mood disorders and parity - a clue to the aetiology of the postpartum trigger. *J Affect Disord*. 2014;152-154:334-9.
  18. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry*. 2002;47(5):426-36.
  19. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15(1):1-44.
  20. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*. 2007;164(12):1817-24.
  21. Battle CL, Weinstock LM, Howard M. Clinical correlates of perinatal bipolar disorder in an interdisciplinary obstetrical hospital setting. *J Affect Disord*. 2014;158:97-100.
  22. Kimmel M, Hess E, Roy PS, Palmer JT, Meltzer-Brody S, Meuchel JM, et al. Family history, not lack of medication use, is associated with the development of postpartum depression in a high-risk sample. *Arch Women Ment Health*. 2015;18(1):113-21.
  23. Pope CJ, Xie B, Sharma V, Campbell MK. A prospective study of thoughts of self-harm and suicidal ideation during the postpartum period in women with mood disorders. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(6):483-8.
  24. Hirst KP, Moutier CY. Postpartum major depression. *Am Fam Physician*. 2010;82(8):926-33.
  25. Quevedo L, Silva RA, Coelho F, Pinheiro KA, Horta BL, Kapczynski F, et al. Risk of suicide and mixed episode in men in the postpartum period. *J Affect Disord*. 2011;132(1-2):243-6.
  26. Packer S. Family planning for women with bipolar disorder. *Hosp Community Psychiatry*. 1992;43(5):479-82.
  27. Frayne J, Nguyen T, Kohan R, De Felice N, Rampono J. The comprehensive management of pregnant women with major mood disorders: a case study involving phenelzine, lithium, and quetiapine. *Arch Womens Ment Health*. 2014;17(1):73-5.
  28. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Kennedy SH. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord*. 2003;5(1):28-35.
  29. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull*. 2002;36(1):143-64.
  30. Duffy A, Grof P, Robertson C, Alda M. The implications of genetics studies of major mood disorders for clinical practice. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(9):630-7.
  31. Potash JB, DePaulo JR Jr. Searching high and low: a review of the genetics of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000;2(1):8-26.
  32. Altshuler L, Richards M, Yonkers K. Treating bipolar disorder during pregnancy. *Curr Psychiatry*. 2003;2(7):14-26.







# TRANSTORNO DE PÂNICO

TEORIA E CLÍNICA

ANTONIO EGIDIO NARDI • JOÃO QUEVEDO  
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA // ORGANIZADORES





**NARDI, QUEVEDO & SILVA – Transtorno de  
pânico: teoria e clínica**



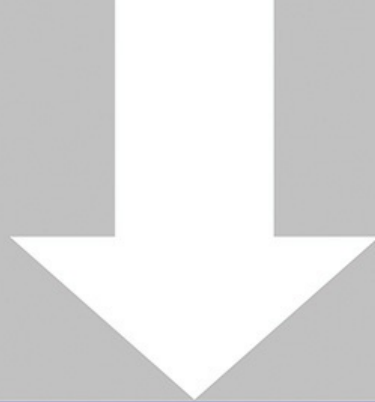
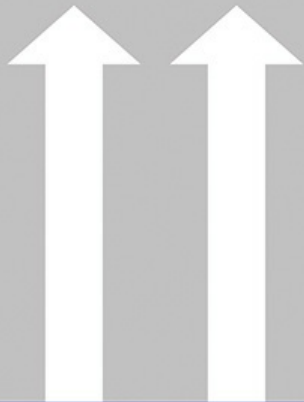
# TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE

TEORIA E CLÍNICA

ANTONIO EGIDIO NARDI • JOÃO QUEVEDO  
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA // ORGANIZADORES



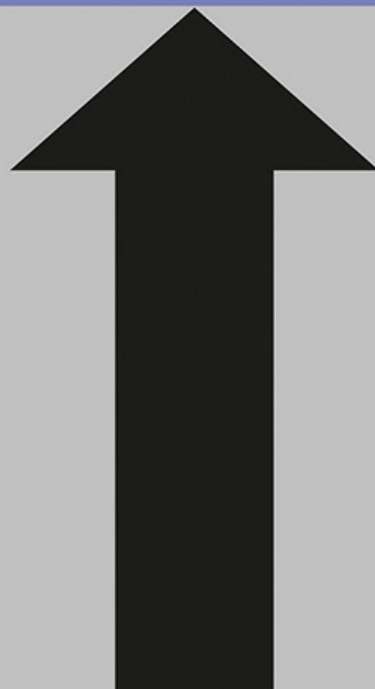
**NARDI, QUEVEDO & SILVA – Transtorno de  
déficit de atenção/hiperatividade: teoria e clínica**



TRANSTORNO DE  
**ANSIEDADE SOCIAL**

TEORIA E CLÍNICA

ANTONIO EGIDIO NARDI • JOÃO QUEVEDO  
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA // ORGANIZADORES



**ABP**  
Associação  
Brasileira de  
Psiquiatria



artmed

**NARDI, QUEVEDO & SILVA – Transtorno de  
ansiedade social: teoria e clínica**



# ESQUIZOFRENIA

TEORIA E CLÍNICA

ANTONIO EGIDIO NARDI • JOÃO QUEVEDO  
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA // ORGANIZADORES



**ABP**  
Associação  
Brasileira de  
Psiquiatria



artmed

**NARDI, QUEVEDO & SILVA – Esquizofrenia:  
teoria e clínica**





# DEPRESSÃO

TEORIA E CLÍNICA

JOÃO QUEVEDO • ANTÔNIO GERALDO DA SILVA  
ORGANIZADORES



# **QUEVEDO & SILVA – Depressão: teoria e clínica**

# Sobre o Grupo A

---

O Grupo A está preparado para ajudar pessoas e instituições a encontrarem respostas para os desafios da educação. Estudantes, professores, médicos, engenheiros, psicólogos. Profissionais das carreiras que ainda não têm nome. Universidades, escolas, hospitais e empresas das mais diferentes áreas. O Grupo A está ao lado de cada um. E também está nas suas mãos. Nos seus conteúdos virtuais. E no lugar mais importante: nas suas mentes.

**Acesse**

**0800 703 3444**

**sac@grupoa.com.br**

**Av. Jerônimo de Ornelas, 670**

**Santana**

**CEP: 90040-340 • Porto Alegre / RS**

