



ABP
Associação
Brasileira de
Psiquiatria

Ano 6 • n°5 • Set/Out 2016
ISSN 2236-918X

REVISTA

DEBATES EM

psiquiatria

Publicação destinada exclusivamente aos médicos

www.abp.org.br

Mala Direta

5012341562/2014-00 RJ
ABP



CURSO LONGITUDINAL DO TRANSTORNO BIPOLAR

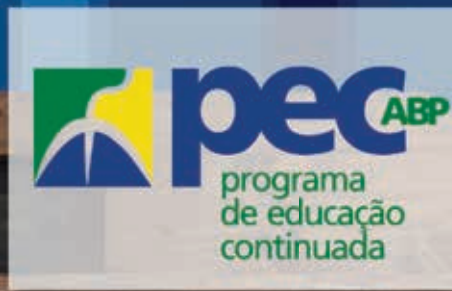
TRANSTORNO BIPOLAR E GÊNERO: QUAIS AS NOVIDADES?

TRANSTORNO BIPOLAR E COMORBIDADES CLÍNICAS

PRÓDROMOS E ESTADOS DE RISCO PARA TRANSTORNO BIPOLAR: OPORTUNIDADES PARA PREVENÇÃO

TRAUMA E TRANSTORNOS DO HUMOR: COMORBIDADE COM O TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO OU SOBREPOSIÇÃO DE SINTOMAS?

MORTALIDADE PREMATURA POR DOENÇA CARDIOVASCULAR NO TRANSTORNO BIPOLAR: FATORES DE RISCO E IMPLICAÇÕES NO TRATAMENTO



VOCÊ JÁ CONHECE O PEC-ABP?

○ **Programa de Educação Continuada da ABP (PEC-ABP)** é um sistema de e-learning oferecido pela ABP através do formato audiovisual exclusivamente para associados.

Ele é transmitido via internet disponível 24 horas por dia com novas aulas **quinzenais**.

Acesse agora e tenha um mundo de conhecimento em um clique.

WWW.PEC-ABP.ORG.BR

/////// APRESENTAÇÃO

APRESENTAÇÃO



ANTÔNIO GERALDO DA SILVA
EDITOR SÊNIOR



JOÃO ROMILDO BUENO
EDITOR SÊNIOR

Prezados colegas,

Apresentamos a 5ª edição de 2016 da Revista Debates em Psiquiatria. Nesta edição especial, todos os artigos foram escritos por autores convidados e versam sobre transtorno bipolar.

Abrindo a edição, temos um editorial de Bruno Kotzian et al. falando sobre o curso longitudinal do transtorno bipolar. Segundo os autores, a caracterização dos estágios prodrômicos e funcionais de pacientes bipolares (estadiamento) é o primeiro passo para uma mudança de paradigma nas estratégias preventivas e terapêuticas para o transtorno bipolar.

Em seguida, temos cinco artigos de atualização. No primeiro deles, Amaury Cantilino et al. trazem novidades na área de transtorno bipolar e gênero. Os autores resumem as pesquisas pertinentes às diferenças em cuidados clínicos e neurobiologia de mulheres e homens com transtorno afetivo bipolar publicadas entre 2014 e 2016. Com base em vários dados, os autores concluem que homens e mulheres com transtorno bipolar recebem tratamentos diferentes e que muitas vezes decisões de tratamento são indevidamente influenciadas pelo sexo dos pacientes.

Fabiano Alves Gomes discorre sobre transtorno bipolar e comorbidades clínicas, especialmente doenças do sistema cardiovascular e endócrino, que são as mais comumente associadas ao transtorno. Evidências recentes de que a doença bipolar possa estar associada a uma maior incidência de doenças físicas também são abordadas. Os autores ressaltam a importância da anamnese relacionada a fatores de risco pessoais e familiares, exame clínico, solicitação de exames complementares e monitorização dos efeitos colaterais das medicações na saúde global do paciente.

O terceiro artigo de atualização é de autoria de Mariane Nunes Noto et al. Os autores trazem informações sobre pródromos e estados de risco para transtorno bipolar, com foco em oportunidades de prevenção. São apresentados dados sobre as fases iniciais do transtorno bipolar, os desafios da detecção precoce e as implicações para o manejo clínico da doença. Segundo os autores, os achados recentes representam um novo caminho para a clínica dos transtornos do humor, com detecção e diagnóstico precoce e, fundamentalmente, prevenção.

Na sequência, Andrea Feijó Mello e Euthymia B. Almeida Prado falam sobre a ocorrência entre trauma e transtornos do humor. Ainda no título, os autores questionam: seria o caso de uma comorbidade com transtorno de estresse pós-traumático ou uma sobreposição de sintomas? Os autores defendem uma melhor avaliação e um aprofundamento da fisiopatologia da sintomatologia sobreposta, o que poderia facilitar o manejo farmacológico de pacientes graves com histórico de trauma.

Finalmente, Vinicius R. de Oliveira et al. discorrem sobre mortalidade prematura por doença cardiovascular no transtorno bipolar. Este artigo sumariza as evidências de associação entre mortalidade cardiovascular e transtorno bipolar, assim como as recomendações para a prevenção e o manejo de hipertensão, dislipidemia, diabetes, obesidade, síndrome metabólica e tabagismo em vigência do tratamento do transtorno bipolar.

Esperamos que todos apreciem a leitura.

Antônio Geraldo da Silva e João Romildo Bueno
Editores Seniores, Revista Debates em Psiquiatria



DIRETORIA EXECUTIVA

Presidente: Antônio Geraldo da Silva - DF
Vice-Presidente: Itiro Shirakawa - SP
1º Secretário: Claudio Meneghello Martins - RS
2º Secretário: Mauricio Leão - MG
1º Tesoureiro: João Romildo Bueno - RJ
2º Tesoureiro: Alfredo Minervino - PB

DIRETORES REGIONAIS

Diretor Regional Norte: Aparício Carvalho de Moraes - RO
Diretor Regional Adjunto Norte: Maria da Graça Guimarães Souto - MA
Diretor Regional Nordeste: Fábio Gomes de Matos e Souza - CE
Diretor Regional Adjunto Nordeste: Miriam Elza Gorender - BA
Diretor Regional Centro-Oeste: Juberty Antônio de Souza - MS
Diretor Regional Adjunto Centro-Oeste: Renée Elizabeth de Figueiredo Freire - MT
Diretor Regional Sudeste: Marcos Alexandre Gebara Muraro - RJ
Diretor Regional Sul: Ronaldo Ramos Laranjeira - SP

CONSELHO FISCAL

Titulares:
Francisco Baptista Assumpção Júnior - SP
Florence Kerr-Corrêa - SP
Sérgio Tamai - SP

Suplentes:
José Toufic Thomé - SP
Fernando Grilo Gomes - SP

ABP - Rio de Janeiro
Rua Buenos Aires, 48 - 3º Andar - Centro
CEP: 20070-022 - Rio de Janeiro - RJ
Telefax: (21) 2199.7500
Rio de Janeiro - RJ
E-mail: abpsp@abpbrasil.org.br
Publicidade: comercial@abpbrasil.org.br

////// EXPEDIENTE

EDITORES SENIORES

Antônio Geraldo da Silva - DF
João Romildo Bueno - RJ

EDITORES-CHEFES

Marcelo Feijó de Mello - SP
Breno Satler Diniz - TX, USA
José Carlos Appolinário - RJ
Valeria Barreto Novais - CE

EDITORES ASSOCIADOS

Alexandre Paim Diaz - SC
Antonio Peregrino - PE
Carmita Helena Najjar Abdo - SP
Érico de Castro e Costa - MG
Itiro Shirakawa - SP
Marcelo Liborio Schwarzbald - SC

EDITORES JUNIORES

Alexandre Balestieri Balan - SC
Antonio Leandro Nascimento - RJ
Camila Tanabe Matsuzaka - SP
Emerson Arcoverde Nunes - RN
Izabela Guimarães Barbosa - MG
Larissa Junkes - RJ

CONSELHO EDITORIAL

Almir Ribeiro Tavares Júnior - MG
Ana Gabriela Hounie - SP
Analice de Paula Gigliotti - RJ
Carlos Alberto Sampaio Martins de Barros - RS
Cássio Machado de Campos Bottino - SP
César de Moraes - SP
Elias Abdalla Filho - DF
Eugenio Horácio Grevet - RS
Fausto Amarante - ES
Flávio Roithmann - RS
Francisco Baptista Assumpção Junior - SP
Helena Maria Calil - SP
Humberto Corrêa da Silva Filho - MG
Irismar Reis de Oliveira - BA
Jair Segal - RS
João Luciano de Quevedo - SC
José Cássio do Nascimento Pitta - SP
Marco Antonio Marcolin - SP
Marco Aurélio Romano Silva - MG
Marcos Alexandre Gebara Muraro - RJ
Maria Alice de Vilhena Toledo - DF
Maria Dilma Alves Teodoro - DF
Maria Tavares Cavalcanti - RJ
Mário Francisco Pereira Jurueña - SP
Paulo Belmonte de Abreu - RS
Paulo Cesar Geraldês - RJ
Ricardo Barcelos - MG
Sergio Tamai - SP
Valentim Gentil Filho - SP
Valéria Barreto Novais e Souza - CE
William Azevedo Dunningham - BA

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

Antonio Pacheco Palha (Portugal), Marcos Teixeira (Portugal), José Manuel Jara (Portugal), Pedro Varandas (Portugal), Pio de Abreu (Portugal), Maria Luiza Figueira (Portugal), Julio Bobes Garcia (Espanha), Jerónimo Sáiz Ruiz (Espanha), Celso Arango López (Espanha), Manuel Martins (Espanha), Giorgio Racagni (Italia), Dinesh Bhugra (Londres), Edgard Belfort (Venezuela)

Jornalista Responsável: Brenda Ali Leal
Revisão de Textos e Editoração Eletrônica: Scientific Linguagem
Projeto Gráfico e Ilustração: Daniel Adler e Renato Oliveira
Produção Editorial: Associação Brasileira de Psiquiatria - ABP
Gerente Geral: Simone Paes
Impressão: Gráfica Editora Pallotti

SUMÁRIO

//////////////////// SUMÁRIO

SET/OUT 2016

6/ **editorial**

Curso longitudinal do transtorno bipolar
BRUNO KOTZIAN, IVES CAVALCANTE
PASSOS, FLÁVIO KAPCZINSKI

10/ **atualização**

Transtorno bipolar e gênero: quais as novidades?
AMAURY CANTILINO, JOEL RENNÓ JR, HEWDY
LOBO RIBEIRO, JULIANA PIRES CALVASAN,
RENATA DEMARQUE, JERÔNIMO DE A. MENDES
RIBEIRO, GISLENE VALADARES, RENAN
ROCHA, ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

20/ **atualização**

Transtorno bipolar e comorbidades clínicas
FABIANO ALVES GOMES

32/ **atualização**

Pródromos e estados de risco para transtorno
bipolar: oportunidades para prevenção
MARIANE NUNES NOTO, ADIEL RIOS,
MARIANA PEDRINI, ELISA BRIETZKE

38/ **atualização**

Trauma e transtornos do humor: comorbidade
com o transtorno de estresse pós-traumático
ou sobreposição de sintomas?
ANDREA FEIJÓ MELLO, EUTHYMIA
B. ALMEIDA PRADO

44/ **atualização**

Mortalidade prematura por doença
cardiovascular no transtorno bipolar: fatores
de risco e implicações no tratamento
VINICIUS R. DE OLIVEIRA, KARLA
MATHIAS DE ALMEIDA, BENY LAFER

* As opiniões dos autores são de exclusiva
responsabilidade dos mesmos.

CURSO LONGITUDINAL DO TRANSTORNO BIPOLAR

LONGITUDINAL COURSE OF BIPOLAR DISORDER

O transtorno bipolar afeta cerca de 2% da população mundial¹. Embora diversos medicamentos tenham sido desenvolvidos para tratá-lo, 7,8% dos homens e 4,9% das mulheres com transtorno bipolar cometem suicídio, e cerca de 60% recaem em depressão ou mania nos 2 anos seguintes à estabilização². Não existem abordagens terapêuticas com o intuito de prevenir o surgimento desse transtorno. Além disso, o prejuízo funcional que acompanha a progressão dessa doença não é apreciado pelos consensos de tratamento disponíveis. Esse cenário, portanto, ilustra as falhas do tratamento atual do transtorno bipolar, que se concentra principalmente na estabilização dos episódios de humor e na prevenção de recaídas, negligenciando seu curso longitudinal e a necessidade de promover a recuperação funcional em muitos casos.

Com a finalidade de desenvolver estratégias terapêuticas que respeitem o curso longitudinal do transtorno bipolar, diversos grupos de pesquisa, incluindo o nosso, têm estudado a história natural do transtorno bipolar. Em 2010, Duffy et al. relataram que os indivíduos com diagnóstico de transtorno bipolar seguiam uma sequência previsível de sintomas prodrômicos³. Especificamente, a maioria das crianças pré-mórbidas desenvolviam distúrbio no sono e sintomas de ansiedade que evoluíam para sintomas depressivos subsindrômicos e sensibilidade ao estresse aumentada durante a puberdade³. Posteriormente, no período da adolescência, esses indivíduos desenvolviam episódios depressivos maiores, e cerca de 3 anos mais tarde a conversão para transtorno bipolar acontecia com o aparecimento de episódios maníacos e hipomaníacos³.

Após o diagnóstico do transtorno bipolar, sabe-se que seu curso é extremamente variável; parece, entretanto, que um subgrupo de pacientes desenvolverá um prognóstico pernicioso⁴. Nesse sentido, o termo neuroprogressão tem sido utilizado para explicar as alterações patofisiológicas

do cérebro que esse subgrupo de pacientes com transtorno bipolar apresenta e que ocorre em paralelo com o declínio clínico⁵. Essas alterações patofisiológicas do cérebro, por exemplo, têm sido observadas em estudos que relataram reduções no volume do hipocampo⁶, do córtex frontal⁷ e da substância branca, sobretudo no cerebelo e corpo caloso⁸, de pacientes com transtorno bipolar em função da progressão da doença. Essas novas evidências estão em linha com o trabalho pioneiro de Strakowski et al., que relataram um aumento do volume dos ventrículos em pacientes com múltiplos episódios de humor em comparação com aqueles que tiveram apenas um episódio⁹. Já o declínio clínico que acompanha a neuroprogressão consiste, sobretudo, no desenvolvimento de prejuízo funcional, mas também está associado à redução do intervalo entre episódios de humor e à não resposta ao tratamento¹⁰.

Importantes fatores de risco para esse declínio clínico seriam o número de episódios de humor prévios, o trauma e as comorbidades¹¹. Com relação ao prejuízo funcional, por exemplo, um estudo de seguimento de 12 meses demonstrou que pacientes com múltiplos episódios apresentam pior funcionamento quando comparados com aqueles pacientes que têm apenas um episódio¹². Outro estudo, através da aplicação de análise de classe latente, identificou dois subtipos de pacientes bipolares: um com “bom” funcionamento e outro com “mau” funcionamento¹³. O número de episódios de humor e a inteligência verbal estimada foram importantes preditores de risco de prejuízo funcional nesse estudo¹³. Por outro lado, diversos estudos têm apontado que a comorbidade com transtornos de ansiedade, como o transtorno de estresse pós-traumático^{5,14}, e com o transtorno por uso de substâncias¹⁵ está associada ao prejuízo funcional no transtorno bipolar.

Em virtude desses achados, a noção de estadiamento funcional surgiu no campo do transtorno bipolar.

¹ Programa de Transtorno Bipolar, Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. ² Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

Primeiramente, em 2009, foi proposto um modelo de estadiamento que enfatizava a avaliação de pacientes no período entre os episódios e incluía os seguintes estágios: fase latente - indivíduos que apresentam sintomas de humor e ansiedade subsindrômicos e história familiar de transtorno bipolar; estágio I - pacientes com transtorno bipolar que apresentam períodos bem estabelecidos de eutímia e ausência de morbidade psiquiátrica entre os episódios; estágio II - pacientes que apresentam sintomas durante os períodos entre os episódios que são principalmente relacionados com comorbidades; estágio III - pacientes que apresentam marcado prejuízo do funcionamento e da cognição; e estágio IV - pacientes que são incapazes de viver de maneira autônoma em virtude do comprometimento do funcionamento¹⁶. Após, em 2014, uma forte associação linear foi relatada entre o funcionamento aferido pela Functioning Assessment Short Test e os estágios clínicos descritos acima, sugerindo um declínio funcional progressivo à medida que se progride para o estágio IV¹⁷.

A oportunidade de caracterizar os estágios prodrômicos e os estágios funcionais de pacientes bipolares é o primeiro passo para as mudanças de paradigma nas estratégias preventivas e terapêuticas que possam reverter o quadro citado no primeiro parágrafo. Recentes progressos em psiquiatria molecular e a utilização de dados de múltiplos níveis biológicos associada a técnicas de *machine learning* podem ajudar a refinar o estudo do curso longitudinal do transtorno bipolar¹⁸.

Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Bruno Kotzian, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS. E-mail: brunokotzian@hotmail.com

Referências

1. 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;64:543-52.
2. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:1058-64.
3. Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, Grof P. Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010;121:127-35.
4. Kapczinski F, Magalhães PV, 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;130:354-63.
5. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134:91-103.
6. Cao B, Passos IC, Mwangi B, Bauer IE, Zunta-Soares GB, Kapczinski F, et al. Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2016;73:102-7.
7. Abé C, Ekman CJ, Sellgren C, Petrovic P, Ingvar M, Landén M. Manic episodes are related to changes in frontal cortex: a longitudinal neuroimaging study of bipolar disorder 1. *Brain*. 2015;138:3440-8.
8. Mwangi B, Wu MJ, Cao B, Passos IC, Lavagnino L, Keser Z, et al. Individualized prediction and clinical staging of bipolar disorders using neuroanatomical biomarkers. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2016;1:186-94.
9. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1841-7.
10. 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;35:804-17.
11. Post RM, Kalivas P. Bipolar disorder and substance misuse: pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation. *Br J Psychiatry*. 2013;202:172-6.
12. Rosa AR, González-Ortega I, González-Pinto A, Echeburúa E, Comes M, Martínez-Àran A, et al.

- One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125:335-41.
13. Reinares M, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sánchez-Moreno J, Torrent C, et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord.* 2013;144:65-71.
 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;161:2222-9.
 15. Cardoso Tde A, Mondin TC, Souza LD, da Silva RA, Magalhães PV, Kapczinski F, et al. Functioning in bipolar disorder with substance abuse/dependence in a community sample of young adults. *J Affect Disord.* 2015;187:179-82.
 16. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:957-66.
 17. Rosa AR, Magalhães PV, Czepielewski L, Sulzbach MV, Goi PD, Vieta E, et al. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:e450-6.
 18. Passos IC, Mwangi B, Kapczinski F. Big data analytics and machine learning: 2015 and beyond. *Lancet Psychiatry.* 2016;3:13-5.

TRANSTORNO BIPOLAR E GÊNERO: QUAIS AS NOVIDADES?

BIPOLAR DISORDER AND GENDER: WHAT ARE THE NEWS?

Resumo

Este artigo resume as pesquisas entre 2014 e 2016 pertinentes às diferenças em cuidados clínicos e neurobiologia de mulheres e homens com transtorno afetivo bipolar (TAB). Com TAB, o sexo feminino se correlaciona com mais sintomas depressivos e diferentes comorbidades. As mulheres também têm um maior grau de episódios mistos e ciclagem rápida. Quanto a comorbidades, doença da tireoide, obesidade e transtornos de ansiedade ocorrem mais frequentemente em mulheres, enquanto transtornos por uso de substância são mais comuns em homens. O exercício aumenta os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro em mulheres bipolares, mas não em homens. Pacientes do sexo masculino e do sexo feminino têm biomarcadores distintos para o TAB. Alterações menstruais e flutuação de humor estão presentes em mulheres tratadas para o TAB em um grau maior do que nos controles. Lamotrigina pode ser útil para atenuar essa flutuação. A desregulação da tireoide associada ao lítio ocorre mais frequentemente em pacientes do sexo feminino. Homens e mulheres com TAB recebem tratamentos diferentes em ambientes clínicos de rotina. Decisões clínicas de tratamento são, em certa medida, indevidamente influenciadas pelo sexo dos pacientes.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, gênero, diferenças, mulher.

Abstract

This article summarizes research published between 2014 and 2016 focusing on differences in clinical care and neurobiology in women and men with bipolar disorder (BD). In BD, female sex correlates with more depressive symptoms and with different comorbidities. Women also present a higher degree of mixed episodes and rapid cycling presentation. Comorbidities, particularly thyroid

disease, obesity, and anxiety disorders occur more frequently in women, while substance use disorders are more common in men. Exercise increases the levels of brain-derived neurotrophic factor in women with BD, but not in men. Male and female patients have distinct biomarkers for BD. Menstrually entrained mood fluctuation is more strongly present in women treated for BD than in healthy controls. Lamotrigine may be of use in mitigating this fluctuation. Lithium-associated thyroid dysregulation occurs more frequently in female patients. Men and women with BD receive different treatments in routine clinical settings. Clinicians' treatment decisions are, to some extent, unduly influenced by the patient's gender.

Keywords: Bipolar disorder, gender, differences, women.

INTRODUÇÃO

Já é bem sabido que mulheres com transtorno afetivo bipolar (TAB) têm mais sintomas depressivos e diferentes comorbidades. Existe um alto risco de recidiva dos sintomas no pós-parto e, possivelmente, durante a perimenopausa. As mulheres com TAB têm um risco aumentado de doenças sexualmente transmissíveis, gravidez não planejada, ganho excessivo de peso e doença cardiovascular. Medicamentos, psicoterapias específicas e mudanças de estilo de vida podem estabilizar o humor e melhorar o seu funcionamento. Considerações farmacológicas incluem o entendimento de interações entre medicamentos estabilizadores do humor e agentes contraceptivos e os riscos e benefícios das medicações durante a gravidez e lactação¹.

Sabe-se também que, na maioria das vezes, o TAB começa com episódios de depressão, tanto em mulheres quanto em homens, 75 e 67% das vezes, respectivamente. Em adolescentes bipolares, foram

¹ Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. Diretor, Programa de Saúde Mental da Mulher, UFPE, Recife, PE. ² Diretor, Programa de Saúde Mental da Mulher (Pro-Mulher), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ³ Psiquiatra, Pro-Mulher, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ⁴ Especialista em Psiquiatria pela ABR. Pesquisador, Grupo de Psiquiatria - Transtornos Relacionados ao Puerpério, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, RS. ⁵ Membro fundadora, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG; Seção de Saúde Mental da Mulher, WPA; e International Association of Women's Mental Health. ⁶ Coordenador, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Clínicas Integradas da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC. ⁷ Diretor científico, PROPSIQ. Presidente, ABR.

observados os mesmos resultados. No entanto, nas mulheres, episódios depressivos predominam ao longo da história clínica, enquanto que, nos homens, episódios maníacos predominam ou são iguais em número aos episódios depressivos. Mulheres bipolares são mais propensas a ter um padrão episódico de depressão seguida de mania (padrão DM), enquanto os homens bipolares tendem a ter mais probabilidade de ter um episódio de mania seguido de depressão (padrão MD)².

Exceto para transtornos por uso de substâncias, as mulheres com TAB são mais propensas a apresentarem comorbidades médicas (enxaqueca, distúrbios da tireoide e obesidade) e psiquiátricas. Transtornos de ansiedade, alimentares, de controle de impulsos e de personalidade *borderline* são mais encontrados em mulheres bipolares do que em homens. Transtornos de abuso de substância como comorbidade são mais frequentes em homens do que em mulheres. No entanto, em comparação aos homens sem TAB, o risco de abuso de substâncias é maior em mulheres com TAB, especialmente alcoolismo².

Este texto tem como objetivo atualizar o psiquiatra quanto às pesquisas mais relevantes nessa área desde janeiro de 2014 até junho de 2016. Para tanto, uma busca no banco de dados do PubMed foi realizada utilizando-se as palavras-chave *bipolar disorder*, *gender*, *men* e *women*. Foram selecionados artigos que preencheram lacunas importantes no conhecimento sobre o assunto. Os escopos e os resultados dos mesmos estão relatados abaixo.

NEUROBIOLOGIA

A avaliação da função reprodutiva nas mulheres tratadas com TAB tem sido alvo de atenção. Reynolds-May et al. observaram que mulheres com TAB (n = 103) não diferiram das controles (n = 36) em dados demográficos, índices de alterações menstruais ou o número de ciclos com ovulação. Os níveis de sulfato de dehidroepiandrosterona e os de 17-hidroxiprogesterona foram maiores nos controles, mas não houve outras diferenças nos níveis bioquímicos. Tipo de medicação, dose ou duração não foram fatores associados com alterações menstruais ou marcadores bioquímicos, embora aquelas que estavam usando algum agente antipsicótico atípico indicaram uma maior taxa de alteração menstrual atual ou passada (80 versus 55%, p

= 0,013). Dentre as mulheres com TAB, 22% relataram um período de amenorreia associado com exercícios ou estresse versus 8% dos controles (p = 0,064)³.

Se, por um lado, os exercícios físicos aumentam a taxa de amenorreia nas pacientes bipolares, por outro, já era conhecido que exercem um possível efeito benéfico, elevando o fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) nos pacientes com depressão e transtornos de ansiedade. Schuch et al. apontaram esse aspecto, alertando para o fato de que nenhum estudo havia até então avaliado os efeitos agudos do exercício sobre os níveis séricos de BDNF no TAB. Conduziram, assim, uma pesquisa para avaliar a resposta periférica do BDNF sérico a uma única sessão de exercício máximo em participantes com TAB e sem TAB pareados por idade e gênero. Amostras de sangue foram coletadas antes e imediatamente após uma sessão de exercício máximo em bicicleta ergométrica. Pacientes com TAB tiveram níveis séricos de BDNF significativamente mais elevados quando comparados com os seus homólogos no grupo controle sem TAB. Contudo, o estudo mostrou que o exercício aumenta os níveis de BDNF de mulheres com TAB, mas não de homens⁴.

Diferenças neurobiológicas entre homens e mulheres bipolares também foram encontradas em mais dois outros estudos. Num deles, Becking et al. ressaltaram que diferenciar a depressão bipolar (DB) de depressão unipolar (DU) é difícil na prática clínica e, conseqüentemente, o reconhecimento preciso da DB pode demorar alguns anos. Pesquisas recentes têm procurado centrar esforços no sentido de discriminá-las através de biomarcadores relacionados, sobretudo, ao eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) ou à atividade imunológica. Como eles se influenciam mutuamente, conduziram o primeiro estudo, que incluiu avaliações de ambos os sistemas. Em homens e mulheres com depressão, nenhum dos indicadores de cortisol e marcadores inflamatórios foram independentemente associados a um episódio maníaco. No entanto, uma modificação de efeito foi encontrada na avaliação da inclinação diurna do cortisol e da proteína C reativa (PCR) em relação a um histórico de episódio maníaco. Outras análises mostraram que os homens deprimidos com altos níveis de inclinação do cortisol diurno e PCR tiveram um aumento de chances

AMAURY CANTILINO
JOEL RENNÓ JR
HEWDY LOBO RIBEIRO
JULIANA PIRES CALVASAN
RENATA DEMARQUE
JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO
GISLENE VALADARES
RENAN ROCHA
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

ARTIGO

[odds ratio (OR) = 10,99; $p = 0,001$] de ter um episódio maníaco. No entanto, nenhuma diferença significativa foi encontrada em mulheres⁵.

No outro estudo, já admitindo que diferenças em função do sexo são proeminentes em transtornos afetivos, Chen et al. foram em busca de biomarcadores disponíveis para apoiar diagnósticos em laboratório específico por sexo para pacientes com TAB. Para tanto, identificaram que há um painel de metabólitos urinários específicos do sexo masculino (α -hidroxibutirato, colina, formato, e N-metilnicotinamida), que efetivamente conseguem discriminar entre sujeitos com TAB e controles saudáveis em homens, alcançando uma área sob a curva ROC (da sigla em inglês *receiver operator characteristic*) de 0,942. E também que há um painel de biomarcadores específicos do sexo feminino, que consiste de quatro metabólitos (α -hidroxibutirato, oxaloacetato, acetona e N-metilnicotinamida) que efetivamente discriminam entre mulheres com TAB e controles, atingindo uma área sob a curva de ROC de 0,909. O painel de biomarcadores específicos dos homens exibiu baixo poder discriminatório no grupo feminino, e o painel de biomarcadores específicos de mulheres exibiu baixo poder discriminatório no grupo masculino. Além disso, vários outros metabólitos mostraram tendências diferentes entre sujeitos masculinos e femininos com TAB. Esses resultados sugerem que os pacientes com TAB, masculinos e femininos, têm biomarcadores específicos distintos, que servem como impressões digitais, e que esses dois painéis de biomarcadores podem ser ferramentas de diagnóstico eficazes em distinguir os pacientes com TAB. Este trabalho pode fornecer uma janela para os mecanismos subjacentes à etiopatogenia do TAB em homens e mulheres⁶.

QUADRO CLÍNICO E CURSO DA DOENÇA

O Chicago Follow-Up Study investigou o curso de transtornos mentais graves em pacientes por mais de 20 anos após a sua hospitalização índice. Foram avaliados pacientes com esquizofrenia, com transtorno esquizoafetivo, com depressão não psicótica unipolar e com TAB. A suicidabilidade (ideação suicida, tentativas de suicídio e suicídio consumado) teve uma tendência ao declínio ao longo dos três períodos de tempo (início, meio e final do *follow-up*) após a alta da internação

psiquiátrica, para ambos os sexos, nas categorias de diagnóstico, com duas exceções: pacientes com esquizofrenia do sexo feminino e pacientes bipolares do sexo feminino. Escores de suicidabilidade tenderam a diminuir em todo o *follow-up* para os pacientes do sexo masculino com esquizofrenia e com depressão. Mas houve uma tendência desigual nesse sentido para os bipolares do sexo masculino. A atividade suicida nos homens parece ser mais desencadeada na vigência de sintomas psicóticos e incapacidade crônica, enquanto as mulheres apresentam atividade suicida desencadeada mais frequentemente por sintomas afetivos⁷.

Tidemalm et al. investigaram fatores de risco para tentativa de suicídio em pacientes bipolares. Foi um estudo de coorte com 6.086 pacientes bipolares (60% mulheres) registrados no Swedish National Quality Register 2004-2011, seguidos anualmente entre 2005 e 2012. Uma regressão logística foi utilizada para calcular a OR ajustada para tentativa de suicídio fatal ou não fatal durante o *follow-up*. Episódios afetivos recentes foram preditores de tentativa de suicídio durante o acompanhamento [homens: OR = 3,63, intervalo de confiança de 95% (IC95%) 1,76-7,51; mulheres: OR = 2,81, IC95% 1,78-4,44], assim como tentativas de suicídio anteriores (homens: OR = 3,93, IC95% 2,48-6,24; mulheres: OR = 4,24, IC95% 3,06-5,88). Além disso, aqueles com muitos episódios depressivos ao longo da vida foram mais propensos a tentar o suicídio. Comorbidade com transtorno de uso de substâncias foi um preditor em homens; muitos episódios mistos durante a vida, início precoce do TAB, transtorno de personalidade e problemas sociais foram preditores em mulheres⁸.

Tondo et al. realizaram um estudo com metodologia inovadora, que produziu 101 relatórios de 22 países e que, como era de se esperar, mostrou riscos elevados de tentativas de suicídio entre pacientes com TAB. O relatório incluiu um total de aproximadamente 80 mil indivíduos nos quais a variável tentativa de suicídio foi analisada quanto ao risco (em percentual) e as taxas de incidência (porcentagem ao ano) de tentativas, comparando sexo e subtipos (TAB tipo I ou tipo II). O risco de tentativa médio foi de 31,1% (IC95% 27,9-34,3) de sujeitos, ou 4,24% (IC95% 3,78-4,70) ao ano. O risco e a taxa de incidência entre os subtipos I e II não

¹ Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. Diretor, Programa de Saúde Mental da Mulher, UFPE, Recife, PE. ² Diretor, Programa de Saúde Mental da Mulher (Pro-Mulher), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ³ Psiquiatra, Pro-Mulher, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ⁴ Especialista em Psiquiatria pela ABR. Pesquisador, Grupo de Psiquiatria - Transtornos Relacionados ao Puerpério, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, RS. ⁵ Membro fundadora, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG; Seção de Saúde Mental da Mulher, WPA; e International Association of Women's Mental Health. ⁶ Coordenador, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Clínicas Integradas da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC. ⁷ Diretor científico, PROPSIQ. Presidente, ABR.

foram diferentes. Já no comparativo entre as mulheres e os homens, tanto o risco (33,7 *versus* 25,5%) quanto a incidência (4,50 *versus* 3,21% ao ano) foram maiores nas mulheres⁹.

Parker et al. pesquisaram se existiriam diferenças de gênero entre três subtipos depressivos: unipolar melancólico, unipolar não melancólico e bipolar, e acabaram encontrando algo previamente não relatado. Mulheres, nos dois grupos unipolares, tiveram escores apenas marginalmente (e não significativamente) maiores do que os homens nas medidas de gravidade da depressão. As mulheres do grupo depressão bipolar tiveram, no entanto, pontuações significativamente maiores do que os homens nesse quesito. Quanto às medidas ponderadas para avaliar sintomas melancólicos e não melancólicos, houve relativamente poucas diferenças de gênero identificadas nos subgrupos de depressão melancólica e não melancólica, enquanto mais diferenças entre os gêneros foram quantificadas no subgrupo bipolar. Os sintomas que de forma mais consistente se diferenciaram entre os gêneros foram alteração de apetite/peso e distúrbio psicomotor¹⁰.

Vázquez et al. revisaram estudos epidemiológicos, clínicos e de tratamento da coocorrência de TAB e distúrbios de ansiedade através de pesquisa eletrônica no PubMed e no EMBASE. Observaram que quase metade dos pacientes com TAB satisfaz os critérios diagnósticos de um transtorno de ansiedade em algum momento, e a ansiedade está associada com resposta pobre ao tratamento, abuso de substâncias e impacto funcional. Os relatos de comorbidade com TAB puderam ser ranqueados: transtorno do pânico ≥ fobias ≥ transtorno de ansiedade generalizada ≥ transtorno do estresse pós-traumático ≥ transtorno obsessivo-compulsivo. Em todos eles, a prevalência é maior entre as mulheres do que entre os homens. Ansiedade pode ser mais provável em fases depressivas do TAB. Em casos de comorbidade, mais frequentemente os benzodiazepínicos são prescritos, além de antidepressivos (com cautela para limitar os riscos de comutação do humor e desestabilização emocional); lamotrigina, valproato (VPA) e antipsicóticos de segunda geração são considerados úteis e relativamente seguros. Os autores concluem que sintomas e síndromes de ansiedade coocorrem frequentemente em pacientes com TAB, mas esses fenômenos comórbidos podem ser

parte do fenótipo TAB, em vez de doenças separadas, sobretudo em mulheres¹¹.

Distorções cognitivas são características centrais da depressão que abrangem pensamentos negativos, atitudes e estilos de personalidade disfuncionais. Poletti et al. realizaram a primeira pesquisa relatando uma relação entre as experiências negativas do passado e distorções cognitivas depressivas em indivíduos afetados pelo TAB. Uma associação positiva foi encontrada entre a experiências negativas do passado (sobretudo relacionadas ao ambiente familiar) e distorções cognitivas da dimensão "generalização". Esse efeito foi especialmente forte para o sexo feminino¹².

Para averiguar a associação de infarto agudo do miocárdio com TAB entre os gêneros, pesquisadores usaram dados administrativos num estudo de coorte histórica de 11 anos com pessoas que haviam recebido diagnóstico de esquizofrenia ou TAB, em comparação com uma amostra aleatória de todos os outros adultos, excluindo aqueles com diagnóstico de doença mental grave. O risco relativo em homens com TAB ajustado para idade, renda e urbanização foi de 1,15 (IC95% 1,01-1,32) para a esquizofrenia e de 1,37 (IC95% 1,08-1,73) para o TAB; e em mulheres, de 1,85 (IC95% 1,58-2,18) e 1,88 (IC95% 1,47-2,41), respectivamente. Observa-se, assim, que o TAB está associado a risco elevado de infarto agudo do miocárdio mais especificamente em mulheres¹³.

Birner et al. observaram que lesões cerebrais de substância branca são encontradas no envelhecimento normal, em doenças vasculares e em várias condições psiquiátricas, inclusive no TAB. No entanto, nesse transtorno, correlações com o número de episódios e outros parâmetros relacionados ao curso da doença em um grupo bem caracterizado de adultos bipolares eutímicos ainda não haviam sido relatadas. Procedeu-se, então, a uma avaliação desses parâmetros em sua relação com lesões de substância branca, medidas com análise volumétrica. Foi um estudo transversal em que 100 indivíduos eutímicos com TAB e 54 controles saudáveis foram submetidos à ressonância magnética. Os resultados obtidos mostram que indivíduos com TAB apresentam significativamente mais lesões de substância branca do que controles. Homens e mulheres com TAB não diferiram significativamente quanto à frequência

AMAURY CANTILINO
JOEL RENNÓ JR
HEWDY LOBO RIBEIRO
JULIANA PIRES CALVASAN
RENATA DEMARQUE
JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO
GISLENE VALADARES
RENAN ROCHA
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

ARTIGO

de lesões de substância branca ou quanto ao número e tipo de fatores de risco para as mesmas. No entanto, apenas em homens o número de episódios maníacos, bem como de episódios depressivos, correlacionou-se positivamente com a quantidade de lesões em substância branca. Isso sugere que os homens podem ser mais vulneráveis à mania e à depressão no contexto das alterações cerebrais de substância branca¹⁴.

Argumentando que perturbações do sono estão bidirecionalmente relacionadas à desestabilização do humor no TAB e que a qualidade do sono é diferente em homens e mulheres, Saunders et al. procuraram determinar se a percepção da má qualidade do sono teria um efeito diferente sobre o humor em homens versus mulheres. A qualidade do sono foi avaliada pela Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) no início do estudo, e os resultados no humor, após 2 anos, em indivíduos do Prechter Longitudinal Study of Bipolar Disorder. Nas mulheres, a má qualidade do sono no início do estudo foi preditora de aumento da gravidade e frequência de episódios da depressão. Surpreendentemente, a má qualidade do sono foi um preditor mais forte até do que a depressão na linha de base; má qualidade do sono também esteve relacionada a aumento da gravidade e variabilidade da mania e de frequência de episódios mistos. Já nos homens, a depressão na linha de base e neuroticismo foram preditores mais fortes de resultado no humor em comparação com má qualidade do sono. Esse estudo mostrou que as mulheres relataram qualidade do sono percebida pior do que a dos homens, e má qualidade do sono previu pior resultado de humor no TAB. Assim, os médicos devem estar sensíveis a tratar queixas de sono no TAB, sobretudo em mulheres¹⁵.

Erol et al. conduziram um estudo para examinar os efeitos independentes do sexo sobre o risco de ciclagem rápida e outros indicadores adversos relacionados ao curso da doença em pacientes com TAB tipo I (TAB-I) ou TAB tipo II (TAB-II) (n = 1,225). As mulheres tiveram significativamente maiores taxas de ciclagem rápida do que os homens. Taxas globais de ciclo rápido foram maiores nos pacientes com TAB-II do que com TAB-I; e as diferenças de sexo na taxa de ciclo rápido foram mais pronunciadas em pacientes com TAB-II do que com TAB-I, embora o poder para a detecção de diferenças estatisticamente significativas tenha sido reduzido

devido ao tamanho da amostra (menor em indivíduos com TAB-II). O sexo feminino foi um preditor significativo de ciclagem rápida, aceleração do ciclo e aumento da gravidade dos episódios de humor ao longo do tempo. Isso ocorreu mesmo após o ajuste para idade, subtipo do TAB, índice de massa corporal, comorbidade com outro transtorno psiquiátrico e uso atual de antidepressivos¹⁶.

Pesquisadores avaliaram a prevalência da depressão mista entre os pacientes com TAB. Em um estudo naturalista, 907 pacientes adultos com TAB que participam da Stanley Foundation Bipolar Network foram acompanhados longitudinalmente através 14.310 visitas ao longo de 8 anos. As mulheres foram significativamente mais propensas do que os homens a experimentar hipomania subliminar durante os episódios de depressão (40,7% em comparação com 34,4%)¹⁷.

Sharma et al. realizaram um estudo cujo objetivo foi determinar a taxa de conversão no diagnóstico de transtorno depressivo maior para TAB na gravidez e pós-parto. Pacientes com história prévia de transtorno depressivo maior foram recrutadas entre 24 e 28 semanas de gestação e seguidas até 1 ano após o parto. Foi realizada a entrevista clínica estruturada para o DSM-IV na gestação e repetida a Mini-International Psychiatric Interview em 1, 3, 6 e 12 meses após o parto. Um total de 92 mulheres participaram da pesquisa. Seis delas (6,52%) tiveram uma mudança de diagnóstico de transtorno depressivo maior para TAB II durante os primeiros 6 meses após o parto. Essa taxa de comutação de diagnóstico para o TAB é pelo menos 11 a 18 vezes mais elevada do que a taxas de mudanças habituais para um período semelhante que não seja o perinatal¹⁸.

TRATAMENTO

Embora não haja suporte na literatura para as diferenças de gênero no tratamento, Karanti et al. mostraram que os médicos têm tendência a usar grupos de medicações com frequência diferente entre homens e mulheres. Os dados foram coletados a partir da Swedish National Register Quality Assurance para o TAB. Registros de base a partir do período 2004-2011 de 7.354 pacientes foram analisados. As mulheres foram mais frequentemente tratadas com antidepressivos, lamotrigina, eletroconvulsoterapia, benzodiazepínicos e psicoterapia. Os homens foram mais frequentemente

¹ Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. Diretor, Programa de Saúde Mental da Mulher, UFPE, Recife, PE. ² Diretor, Programa de Saúde Mental da Mulher (Pro-Mulher), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ³ Psiquiatra, Pro-Mulher, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ⁴ Especialista em Psiquiatria pela ABR. Pesquisador, Grupo de Psiquiatria - Transtornos Relacionados ao Puerpério, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, RS. ⁵ Membro fundadora, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG; Seção de Saúde Mental da Mulher, WPA; e International Association of Women's Mental Health. ⁶ Coordenador, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Clínicas Integradas da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC. ⁷ Diretor científico, PROPSIQ. Presidente, ABR.

tratados com lítio. Não houve diferenças de gênero no tratamento com VPA e antipsicóticos. As análises de subgrupo revelaram que a eletroconvulsoterapia foi mais comum em mulheres, mas apenas no TAB-I. Por sua vez, a lamotrigina foi mais prescrita em mulheres, mas apenas no TAB-II¹⁹.

Talvez essa preferência pela lamotrigina em mulheres tenha algum fundamento. Um estudo fez uma comparação de autoavaliações diárias de humor e sono, obtida através de uma média de quatro ciclos menstruais em 42 mulheres com TAB tomando lamotrigina como parte de seu tratamento, 30 mulheres com TAB recebendo estabilizador do humor sem lamotrigina e 13 controles sem TAB (e sem uso de medicações), todos com ciclos menstruais fisiológicos. As mulheres com TAB (mesmo com tratamento) manifestam duração média de sono maior e maiores flutuações de humor e sono através das fases do ciclo menstrual do que as controles saudáveis. As mulheres com TAB que estavam em tratamento com lamotrigina tiveram menos alterações de humor ao longo do ciclo menstrual e padrão mais semelhante ao do grupo controle do que mulheres com TAB que não estavam tomando lamotrigina. Os medicamentos com efeitos de modulação do receptor ácido gama-aminobutírico do tipo A (GABA-A) levaram a melhores avaliações de humor quando combinados com os contraceptivos hormonais²⁰.

Indivíduos com TAB muitas vezes recebem regimes de combinações farmacológicas complexas como parte do tratamento. Weinstock et al. examinaram, num estudo retrospectivo, taxas de polifarmácia complexa (isto é, \geq quatro psicofármacos) e seus correlatos demográficos numa amostra naturalística dos adultos com TAB-I ($n = 230$) que se apresentaram para internação psiquiátrica. Os pacientes relataram tomar uma média de 3,31 [desvio padrão (DP) = 1,46] psicofármacos e de 5,94 (DP = 3,78) medicamentos no total. No geral, 82 (36%) preencheram os critérios para a polifarmácia complexa. Aqueles que receberam polifarmácia complexa eram significativamente mais propensos a serem do sexo feminino, deprimidos, de terem um transtorno de ansiedade comórbido e uma história de tentativa de suicídio. As mulheres eram significativamente mais propensas do que os homens a receber prescrição de antidepressivos, benzodiazepínicos e estimulantes,

mesmo após o controle para a polaridade episódio de humor. Os dados destacam a carga particularmente elevada de medicação prescrita para mulheres com TAB; esse fato não parece ser totalmente explicado por depressão²¹.

É possível que as alterações de hormônios tireoidianos possam contribuir para a elevada taxa de falhas de tratamento no TAB. Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, com doses fixas de levotiroxina (300 ug/d) testou a eficácia do tratamento adjuvante em pacientes com depressão bipolar. A hipótese era de que as mulheres iriam exibir um resultado melhor em comparação com os homens. Ao final de 6 semanas, a alteração média na pontuação na escala de Hamilton foi maior no grupo que usou levotiroxina em comparação com o grupo do placebo, com uma diferença de 2,7 pontos. O resultado foi particularmente significativo em mulheres, grupo no qual a diferença foi de 6,8. Em mulheres, houve uma diferença significativa entre os grupos na alteração média na pontuação da Escala de Hamilton para depressão (-16,6% placebo *versus* -42,4% levotiroxina; $p = 0,018$). Níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) altos foram indicadores de resultado positivo no tratamento em mulheres tratadas com levotiroxina em um modelo de regressão linear²².

EFEITOS COLATERAIS

De qualquer modo, alterações nos níveis de TSH ocorrem mais frequentemente em pacientes com TAB, particularmente naqueles que tomam lítio, em comparação com aqueles com outras condições psiquiátricas e médicas. A desregulação da tireoide associada ao lítio ocorre mais frequentemente em pacientes do sexo feminino. Para chegar a essas conclusões, Özerdem et al. conduziram um estudo transversal no qual o TSH foi medido numa amostra total de 3.204 pacientes. A amostra do estudo incluiu pacientes com TAB ($n = 469$), depressão unipolar ($n = 615$), com outros diagnósticos psiquiátricos ($n = 999$), pacientes de clínicas de endocrinologia ($n = 645$) e pacientes de clínicas de dermatologia ($n = 476$). As análises foram concluídas usando dois intervalos normais diferentes para TSH: uma faixa normal alta (0,4-5,0 uUI/ml) e uma faixa normal baixa (0,3-3,0 uUI/ml). Nas mulheres, a taxa de desregulação de TSH foi maior em pacientes com TAB. Nos pacientes tratados com lítio

AMAURY CANTILINO
JOEL RENNÓ JR
HEWDY LOBO RIBEIRO
JULIANA PIRES CALVASAN
RENATA DEMARQUE
JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO
GISLENE VALADARES
RENAN ROCHA
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

ARTIGO

(n = 240), uma porcentagem significativamente menor de mulheres (55,9%) em comparação com os homens (71,2%) caiu dentro da janela de TSH normal (0,3-3,0 uUI/ml (p = 0,016). Nos pacientes que não estavam em tratamento com lítio, não houve diferença entre gêneros²³.

Alterações hormonais não ocorrem apenas com o lítio. Zhang et al. avaliaram a relação entre o VPA e anormalidades endócrinas reprodutivas em mulheres com TAB através de uma revisão sistemática. Houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratados com VPA quanto à síndrome dos ovários policísticos (OR = 6,74; IC95% 1,66-27,32; p = 0,00), alterações menstruais (OR = 1,81; IC95% 1,02-3,23; p = 0,04) e hiperandrogenismo (OR = 2,02; IC95% 1,11-3,65; p = 0,02). Os níveis de testosterona livre e total no grupo tratado com o VPA foram mais elevados do que no grupo tratado sem VPA²⁴.

Entretanto, os problemas não se restringem ao aspecto hormonal. Uma análise retrospectiva dos dados dos laboratórios dos hospitais da Oxford University (Oxfordshire, Reino Unido) investigou a incidência de insuficiência renal, tireoidiana e paratireoidiana em pacientes que tinham medidas de creatinina, tiotropina, cálcio, hemoglobina glicada ou lítio, entre 1º de outubro de 1982 e 31 de março de 2014, comparando com controles que não usaram essa medicação. O uso de lítio, como era de se esperar, esteve associado a risco aumentado de doença renal crônica, hipotireoidismo e elevação da concentração total de cálcio sérico. O que chama a atenção nesse estudo é que as mulheres tiveram maior risco de desenvolvimento de doenças renais e da tireoide do que os homens. Além disso, as mulheres mais jovens mostraram maior risco do que as mulheres mais velhas, possivelmente porque os efeitos adversos tenderam a ocorrer no início do tratamento²⁵.

Os adultos com TAB são mais afetados pela síndrome metabólica (SM) do que a população em geral. Mulheres com TAB, quando comparadas aos homens com TAB e aos indivíduos de ambos os sexos na população em geral, têm maiores taxas de obesidade abdominal. O curso e a apresentação clínica do TAB manifestam-se de forma diferente em homens e mulheres, em que estas apresentam uma maior frequência de fases depressivas e aumento da susceptibilidade à recaída.

Dessa forma, fatores fenomenológicos podem colaborar para diferenças na frequência de comorbidade entre obesidade e TAB. Outros fatores que contribuem para o aumento do risco de obesidade abdominal em indivíduos do sexo feminino com BD incluem gravidezes, estilo de vida e iatrogenia²⁶.

Nesse sentido, um estudo teve como objetivo estimar a prevalência de SM e seus componentes em uma coorte de 654 pacientes franceses com TAB e estabelecer correlações com variáveis sociodemográficas, clínicas e relacionadas com o tratamento. Um total de 18,5% dos indivíduos com TAB preencheu os critérios para a SM. Dois terços dos pacientes com TAB não recebem tratamento adequado para os componentes da SM. A análise multivariada mostrou que o risco de SM em homens foi quase duas vezes maior do que em mulheres (OR = 1,9; IC95% 1,0-3,8), e os pacientes mais velhos tiveram risco 3,5 vezes maior (IC95% 1,5-7,8) do que os com idade inferior a 35 anos. Além disso, os pacientes que receberam o tratamento com antipsicóticos apresentaram um risco 2,3 vezes maior (IC95% 1,2-3,5) de ter SM, independente de outros fatores de confusão em potencial²⁷.

Charlotte et al. afirmam que medicamentos estabilizadores do humor podem induzir ganho de peso significativo e outros efeitos colaterais metabólicos. Referem também que as mulheres são mais suscetíveis aos efeitos colaterais psiquiátricos induzidos por medicamentos metabólicos do que os homens. Assim, utilizando dados do U.S. Department of Veterans Affairs Healthcare System, examinaram diferenças de gênero na probabilidade de receber um estabilizador do humor com potencial menor de ganho de peso. Observaram que 47% das mulheres haviam recebido prescrição de um estabilizador com baixo risco metabólico em comparação com 26% dos homens (p < 0,0001). Na análise multivariada, as mulheres foram 2,19 vezes mais propensas que os homens a receberem uma prescrição com um baixo risco metabólico (IC95% 1,84-2,60, p < 0,0001). Esses dados podem refletir uma crescente consciência das potenciais consequências de saúde adversas desses tratamentos em mulheres²⁸.

CONCLUSÕES

O TAB apresenta peculiaridades quando pesquisadores comparam pacientes do sexo feminino com os do sexo

¹ Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. ² Diretor, Programa de Saúde Mental da Mulher, UFPE, Recife, PE. ³ Diretor, Programa de Saúde Mental da Mulher (Pro-Mulher), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ⁴ Psiquiatra, Pro-Mulher, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ⁵ Especialista em Psiquiatria pela ABR. Pesquisador, Grupo de Psiquiatria - Transtornos Relacionados ao Puerpério, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSIPA), Porto Alegre, RS. ⁶ Membro fundadora, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG; Seção de Saúde Mental da Mulher, WPA; e International Association of Women's Mental Health. ⁷ Coordenador, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Clínicas Integradas da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC. ⁷ Diretor científico, PROPSIQ. Presidente, ABR.

masculino. Quanto à neurobiologia, parece haver sentido em se procurar biomarcadores para a doença que sejam específicos nos diferentes gêneros. Os aspectos clínicos podem ser distintos em termos de comportamento suicida, apresentação sintomática, frequência de episódios mistos, comorbidade com transtornos ansiosos e problemas médicos gerais. No tratamento, os médicos têm uma tendência a utilizar medicações diferentes de acordo com o gênero. Efeitos colaterais relacionados aos estabilizadores do humor podem ter frequência e curso diversos entre homens e mulheres.

Conflito de interesses: Amaury Cantilino proferiu palestras para os laboratórios Abbott e Lundbeck nos últimos 2 anos. Os outros autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Amaury Cantilino, Rua Pe. Carapuceiro, 968, sala 108, Boa Viagem, CEP 51020-231, Recife, PE. E-mail: cantilino@hotmail.com

Referências

1. Miller LJ, Ghadiali NY, Larusso EM, Wahlen KJ, Avni-Barron O, Mittal L, et al. Bipolar disorder in women. *Health Care Women Int.* 2015;36:475-98.
2. Parial S. Bipolar disorder in women. *Indian J Psychiatry.* 2015;57:S252-63.
3. Reynolds-May MF, Kenna HA, Marsh W, Stemmler PG, Wang P, Ketter TA, et al. Evaluation of reproductive function in women treated for bipolar disorder compared to healthy controls. *Bipolar Disord.* 2014;16:37-47.
4. Schuch FB, da Silveira LE, de Zeni TC, da Silva DP, Wollenhaupt-Aguiar B, Ferrari P, et al. Effects of a single bout of maximal aerobic exercise on BDNF in bipolar disorder: a gender-based response. *Psychiatry Res.* 2015;229:57-62.
5. Becking K, Spijker AT, Hoencamp E, Penninx BW, Schoevers RA, Boschloo L. Disturbances in hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immunological activity differentiating between unipolar and bipolar depressive episodes. *PLoS One.* 2015;10:e0133898.
6. Chen JJ, Huang H, Zhao LB, Zhou DZ, Yang YT, Zheng P, et al. Sex-specific urinary biomarkers for diagnosing bipolar disorder. *PLoS One.* 2014;9:e115221.
7. Kaplan KJ, Harrow M, Clews K. The twenty-year trajectory of suicidal activity among post-hospital psychiatric men and women with mood disorders and schizophrenia. *Arch Suicide Res.* 2016;20:336-48.
8. 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:e94097.
9. Tondo L, Pompili M, Forte A, Baldessarini RJ. Suicide attempts in bipolar disorders: comprehensive review of 101 reports. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;133:174-86.
10. Parker G, Fletcher K, Paterson A, Anderson J, Hong M. Gender differences in depression severity and symptoms across depressive sub-types. *J Affect Disord.* 2014;167:351-7.
11. Vázquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview. *Depress Anxiety.* 2014;31:196-206.
12. Poletti S, Colombo C, Benedetti F. Adverse childhood experiences worsen cognitive distortion during adult bipolar depression. *Compr Psychiatry.* 2014;55:1803-8.
13. Wu SI, Chen SC, Liu SI, Sun FJ, Juang JJ, Lee HC, et al. Relative risk of acute myocardial infarction in people with schizophrenia and bipolar disorder: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2015;10:e0134763.
14. Birner A, Seiler S, Lackner N, Bengesser SA, Queissner R, Fellendorf FT, et al. Cerebral white matter lesions and affective episodes correlate in male individuals with bipolar disorder. *PLoS One.* 2015;10:e0135313.
15. Saunders EF, Fernandez-Mendoza J, Kamali M, Assari S, McInnis MG. The effect of poor sleep quality on mood outcome differs between men and women: a longitudinal study of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2015;180:90-6.

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

AMAURY CANTILINO
JOEL RENNÓ JR
HEWDY LOBO RIBEIRO
JULIANA PIRES CALVASAN
RENATA DEMARQUE
JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO
GISLENE VALADARES
RENAN ROCHA
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

ARTIGO

16. Erol A, Winham SJ, McElroy SL, Frye MA, Prieto ML, Cuellar-Barboza AB, et al. Sex differences in the risk of rapid cycling and other indicators of adverse illness course in patients with bipolar I and II disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17:670-6.
17. Miller S, Suppes T, Mintz J, Helleman G, Frye MA, McElroy SL, et al. Mixed depression in bipolar disorder: prevalence rate and clinical correlates during naturalistic follow-up in the Stanley bipolar network. *Am J Psychiatry.* 2016 Apr 15;appiajp201615091119. [Epub ahead of print]
18. Sharma V, Xie B, Campbell MK, Penava D, Hampson E, Mazmanian D, et al. A prospective study of diagnostic conversion of major depressive disorder to bipolar disorder in pregnancy and postpartum. *Bipolar Disord.* 2014;16:16-21.
19. Karanti A, Bobeck C, Osterman M, Kardell M, Tidemalm D, Runeson B, et al. Gender differences in the treatment of patients with bipolar disorder: a study of 7354 patients. *J Affect Disord.* 2015;174:303-9.
20. Robakis TK, Holtzman J, Stemmler PG, Reynolds-May MF, Kenna HA, Rasgon NL. Lamotrigine and GABAA receptor modulators interact with menstrual cycle phase and oral contraceptives to regulate mood in women with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2015;175:108-15.
21. Weinstock LM, Gaudiano BA, Epstein-Lubow G, Tezanos K, Celis-Dehoyos CE, Miller IW. Medication burden in bipolar disorder: a chart review of patients at psychiatric hospital admission. *Psychiatry Res.* 2014;216:24-30.
22. 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;75:162-8.
23. Özerdem A, Tunca Z, Çımrın D, Hidiroğlu C, Ergör G. Female vulnerability for thyroid function abnormality in bipolar disorder: role of lithium treatment. *Bipolar Disord.* 2014;16:72-82.
24. Zhang L, Li H, Li S, Zou X. Reproductive and metabolic abnormalities in women taking valproate for bipolar disorder: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;202:26-31.
25. Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet.* 2015;386:461-8.
26. Baskaran A, Cha DS, Powell AM, Jalil D, McIntyre RS. Sex differences in rates of obesity in bipolar disorder: postulated mechanisms. *Bipolar Disord.* 2014;16:83-92.
27. Godin O, Etain B, Henry C, Bougerol T, Courtet P, Mayliss L, et al. Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:1078-85.
28. Charlotte M, Schwartz E, Slade E, Medoff D, Li L, Dixon L, et al. Gender differences in mood stabilizer medications prescribed to Veterans with serious mental illness. *J Affect Disord.* 2015;188:112-7.

Leia a sua RDP Online e faça parte da campanha da ABP Sustentável. Atualize o seu cadastro no site da ABP e escolha a opção "online".



www.abp.org.br



TRANSTORNO BIPOLAR E COMORBIDADES CLÍNICAS

BIPOLAR DISORDER AND MEDICAL COMORBIDITIES

Resumo

O transtorno bipolar é associado a diversas condições médicas gerais, resultando em um aumento significativo da morbimortalidade. As doenças do sistema cardiovascular e endócrino são as mais comumente associadas ao transtorno, havendo evidências significativas do efeito deletério de algumas medicações na etiologia e curso das comorbidades clínicas. Além disso, existem evidências recentes de que a própria doença bipolar, assim como os episódios recorrentes da doença, podem estar associados a uma maior incidência de doenças físicas. A avaliação do paciente bipolar deve incluir a realização de anamnese relacionada aos fatores de risco pessoais e familiares, exame clínico, solicitação de exames complementares que foram pertinentes ao quadro e monitorização dos efeitos colaterais das medicações na saúde global do paciente.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, comorbidades clínicas, monitorização do tratamento.

Abstract

Bipolar disorder (BD) is associated with several general medical conditions, resulting in a significant increase in morbidity and mortality. Cardiovascular and metabolic diseases are the most commonly associated with BD, and there is significant evidence of the deleterious effects of some medications on the etiology and course of medical comorbidities. Moreover, there is recent evidence that BD per se, as well as recurrent episodes of the illness, may be associated with a higher incidence of physical illnesses. Evaluation of the bipolar patient should include knowledge of individual and familial risk factors, clinical examination, subsidiary tests as indicated to each case and close monitoring of medication side effects on the patient's overall health.

Keywords: Bipolar disorder; medical comorbidities; treatment monitoring.

INTRODUÇÃO

Os transtornos de humor constituem um grande problema de saúde pública, não somente pela significativa perda de funcionalidade e piora da qualidade de vida associadas a eles, mas também pela estreita relação com outras doenças clínicas¹. Apresentando um alto índice de comorbidades, o transtorno bipolar não foge a essa regra, tanto com outros transtornos psiquiátricos quanto com as mais variadas doenças físicas, resultando em aumento significativo da morbimortalidade^{2,3}.

Estudos recentes têm 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 sem a doença⁴. Por outro lado, 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 populações⁵.

Os pacientes bipolares têm uma alta taxa de utilização de serviços de saúde, incluindo-se consultas ambulatoriais, internações, uso de psicofármacos e intervenções psicossociais⁶. Além disso, boa parte dos custos de tratamento está relacionada às comorbidades, particularmente às doenças crônicas apresentadas pelos pacientes, tais como 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 tanto da prevalência das comorbidades clínicas quanto dos custos de tratamento⁷.

Médico psiquiatra. Mestre e Doutor em Psiquiatria. Coordenador, Ambulatório de Transtornos do Humor, Hospital Universitário de Brasília (HUB), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura abordando transtorno bipolar e comorbidades clínicas. A busca de artigos foi realizada no banco de dados MEDLINE, via PubMed, empregando os seguintes termos: *bipolar disorder AND medical comorbidity OR general medical condition OR physical illness*. Foram verificadas as listas de referências dos artigos de interesse, bem como consultados os sítios oficiais na Internet de entidades médicas representativas e instituições de referência profissional.

RESULTADOS

Comorbidades clínicas e transtorno bipolar

O conceito de comorbidade refere-se, de forma ampla, à presença de duas ou mais síndromes em um mesmo paciente⁴. Dessa maneira, podem ser considerados comórbidos com o transtorno bipolar casos em que a doença clínica apresenta, como uma de suas manifestações, quadro clínico compatível com transtorno bipolar. Tais situações são conceituadas pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição, texto revisado (DSM-IV-TR), como transtorno de 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.

Em boa parte dos pacientes, não é possível determinar se a presença da doença clínica é consequência direta do tratamento farmacológico do transtorno bipolar, se é decorrente de um mecanismo fisiopatológico comum, ou ambos. As doenças mais comumente encontradas em comorbidade com o transtorno bipolar 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. A alta prevalência da obesidade está documentada nos pacientes com transtorno bipolar e frequentemente é um complicador para o tratamento⁸. 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 psiquiátricos⁹.

Pacientes bipolares obesos têm maior risco de apresentar outros correlatos de obesidade, tais como hipertensão e diabetes¹⁰, apresentam maior número de episódios de humor, episódios mais difíceis de tratar e maior risco de recaída¹¹, além de maior número de tentativas de suicídio ao longo da vida e mais ideação suicida no momento da avaliação^{12,13}. Em um estudo com pacientes brasileiros¹⁴, encontrou-se uma taxa de obesidade de 30%, e esses pacientes apresentavam taxa aproximadamente duas vezes maior de história de tentativa de suicídio quando comparados com os pacientes sem obesidade. Apesar de as causas exatas da obesidade em pacientes bipolares ainda permanecem obscuras, há evidência suficiente da relevância dos fatores biológicos, psicológicos e sociodemográficos no desencadeamento e manutenção do quadro. Mesmo que para um paciente em particular haja uma maior relevância de um fator sobre outro, em última instância, serão afetados o comportamento alimentar e a atividade física, principais determinantes da obesidade¹⁵.

Diabetes

Os dados disponíveis indicam uma prevalência aumentada de alterações no metabolismo da glicose em algumas populações psiquiátricas, particularmente pacientes com transtornos do humor e psicose⁴. 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, mas também aos parentes de primeiro grau, que apresentavam maiores taxas de resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes mellitus 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 iniciais¹⁶. Gomes et al.¹⁷ 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 mellitus e o transtorno bipolar 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 (Figura 1)¹⁸.

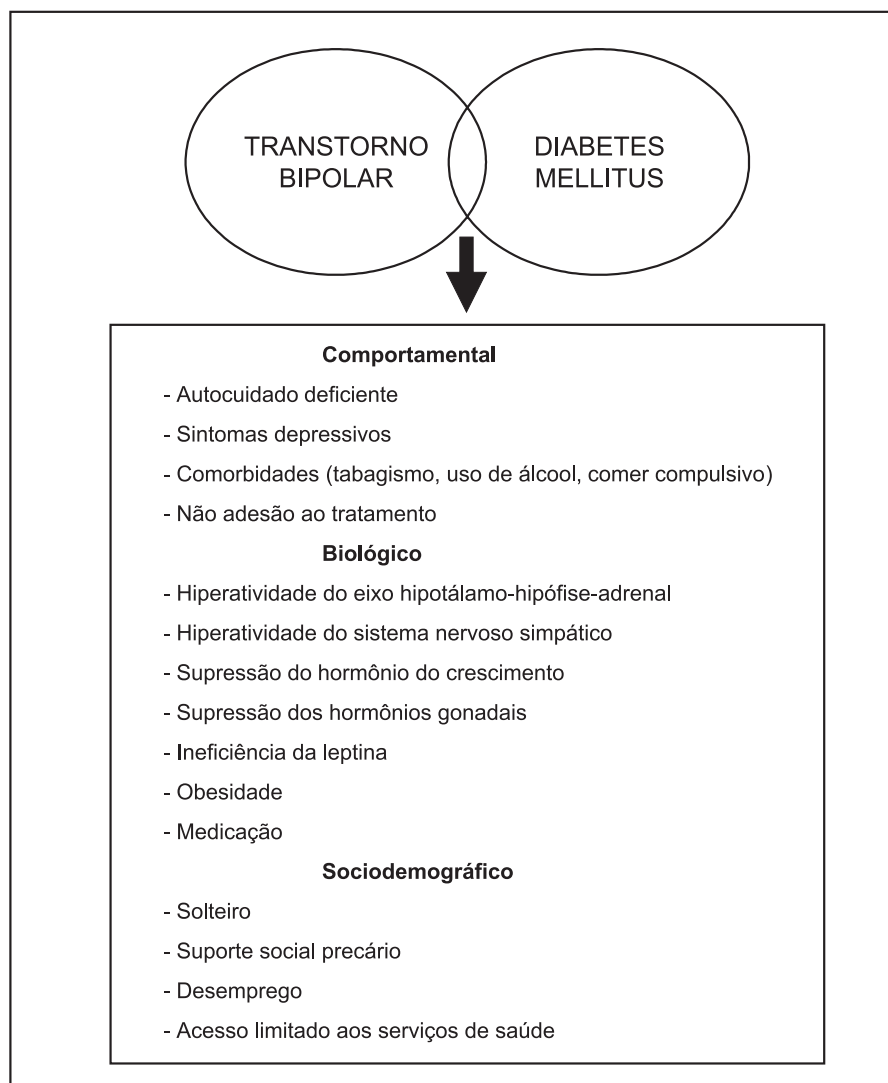


Figura 1 - Características comuns ao transtorno bipolar e diabetes mellitus¹⁸.

Síndrome metabólica

O conceito de síndrome metabólica é relativamente antigo, mas tem despertado interesse crescente nos últimos anos. O conjunto de alterações metabólicas, todas fatores de risco para doença cardiovascular, tem aumentado sua prevalência de forma importante nas duas últimas décadas, associado à epidemia global de obesidade

e diabetes¹⁹. 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. A Tabela 1 apresenta os três conjuntos de critérios mais utilizados atualmente para a definição da síndrome metabólica.

Médico psiquiatra. Mestre e Doutor em Psiquiatria. Coordenador, Ambulatório de Transtornos do Humor, Hospital Universitário de Brasília (HUB), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF.

**Tabela 1 - Definições atuais da síndrome metabólica
NCEP-ATP III (painel americano)**

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

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

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:
 - a. Pressão arterial \geq 160/90 mmHg
 - b. Trigliceridemia \geq 150 mg/dl e/ou nível de HDL < 35 mg/dl para homens e < 39 mg/dl para mulheres
 - c. Obesidade central (índice cintura/quadril > 0,90 para homens e > 0,85 para mulheres) ou IMC > 30 kg/m²
 - d. Microalbuminúria (taxa de excreção urinária de albumina \geq 20 mcg/min ou índice albumina/creatinina \geq 20 mg/g)

NCEP-ATP III = National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; HDL = lipoproteínas de alta densidade; IDF = Federação Internacional de Diabetes; DM = diabetes mellitus; OMS = Organização Mundial da Saúde; IMC = índice de massa corporal.

Diversos estudos têm sido publicados relatando uma alta prevalência da síndrome metabólica em pacientes bipolares em diversas populações clínicas. Uma metanálise recente²⁰, que incluiu 37 estudos abrangendo 6.983 pacientes bipolares, encontrou uma prevalência média de 37,3%. Utilizando a definição modificada do National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP-III), a prevalência foi de 29,9%, e nos estudos que aplicaram os critérios da Federação Internacional de Diabetes (IDF), a prevalência foi de 35,6%. Foram avaliados pacientes de todos os continentes, incluindo três amostras de pacientes brasileiros, e houve uma prevalência maior em pacientes da América do Norte e da Oceania. Na maioria dos estudos, o uso de antipsicóticos atípicos e o uso de múltiplas medicações psiquiátricas estiveram associados à maior prevalência de síndrome metabólica.

Doenças cardiovasculares

A associação entre doenças cardiovasculares e transtornos do humor, particularmente a depressão, é bem estabelecida²¹. Existe um corpo de evidências crescente indicando que a população de pacientes bipolares também é afetada de forma diferenciada, tanto a população em geral quanto de outros transtornos psiquiátricos, por doenças cardiovasculares²². A combinação transtorno bipolar/doença cardiovascular está intimamente relacionada não somente a um pior prognóstico clínico de ambas as condições, mas também a uma maior mortalidade^{3,23}.

Como já foi dito anteriormente, 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 uma alta taxa de doença já estabelecida, principalmente acidente vascular cerebral, doença coronariana, dislipidemia e hipertensão arterial²². Apesar da importante influência do uso de antipsicóticos, principalmente de segunda geração, na associação transtornos mentais graves/doença cardiovascular^{24,25}, cabe ressaltar que estudos comparativos têm demonstrado que pacientes bipolares apresentam risco tão grande quanto o de pacientes esquizofrênicos, se não maior, de apresentarem eventos cardiovasculares adversos^{26,27}.

Outras doenças clínicas

Apesar das pesquisas atuais terem seu foco nas doenças metabólicas e cardiovasculares, os pacientes com transtorno bipolar estão, como qualquer indivíduo, propensos a desenvolver os mais diversos tipos de doenças clínicas. Existem, porém, estudos que demonstram uma alta prevalência de algumas doenças na população bipolar. Algumas dessas doenças estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Doenças clínicas comumente comórbidas com o transtorno bipolar

Artrite
Asma
Doenças cardiovasculares
Neoplasias
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Demência
Doenças dermatológicas
Diabetes mellitus
Dislipidemias
Doenças endócrinas
Doenças gastrointestinais
Doenças genitourinárias
Enxaqueca
Hepatites
Infecção pelo 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 et al.²⁸.

Além dos efeitos metabólicos das medicações utilizadas no tratamento do transtorno bipolar – antipsicóticos, antidepressivos e estabilizadores do humor –, tais medicações têm alguns efeitos particulares em determinados sistemas. Existem algumas evidências de que alterações tireoidianas podem fazer parte do mecanismo fisiopatológico do transtorno bipolar, mas, além disso, o tratamento com lítio está relacionado à disfunção da tireoide, usualmente resultando em hipotireoidismo²⁹. Doenças renais, incluindo insuficiência renal crônica, também podem resultar dos efeitos nefrotóxicos do lítio³⁰.

Cabe ainda ressaltar a importância de algumas doenças clínicas, tais como 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 maconha, cocaína e crack. Doenças neurológicas como a enxaqueca, a esclerose múltipla e a epilepsia também são mais prevalentes em pacientes bipolares³¹.

Discussão

Apesar de as múltiplas comorbidades clínicas associadas ao transtorno bipolar estarem associadas a um pior prognóstico clínico e psiquiátrico, as condições médicas gerais são frequentemente não diagnosticadas e tratadas de forma inadequada nessa população³². Na maioria dos casos, o psiquiatra é o único profissional responsável pelo atendimento médico do paciente, o que aumenta a necessidade do conhecimento relacionado ao diagnóstico e tratamento dessas comorbidades.

Há evidências de que os mecanismos fisiopatológicos do transtorno bipolar, essencialmente as manifestações extracerebrais, afetam os diversos sistemas fisiológicos (cardiovascular, inflamatório, imunológico, eixos hormonais) durante os episódios de humor e nas fases de remissão. Tais alterações provavelmente contribuem, pelo menos em parte, para o aumento da comorbidade com as doenças físicas, que aumentam com a idade e com o tempo de evolução da doença³³.

Tendo em mente que a doença bipolar por si só pode ser considerada um fator de risco para doenças clínicas, é

Médico psiquiatra. Mestre e Doutor em Psiquiatria. Coordenador, Ambulatório de Transtornos do Humor, Hospital Universitário de Brasília (HUB), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF.

importante que o clínico tenha, para cada paciente, uma abordagem o mais abrangente possível. Deve buscar não somente 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 doenças mais comumente associadas ao transtorno.

Estímulo a hábitos de vida saudáveis com vistas à modificação de fatores de risco deve ser encorajado pelos profissionais de saúde. Os pacientes devem ser orientados a manter um estilo de vida regrado e praticar atividades físicas regulares, além de 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 de saúde mental não se sinta capacitado para tanto, deve buscar auxílio de outros especialistas.

A avaliação inicial dos pacientes bipolares deve incluir, além da avaliação psiquiátrica completa, uma avaliação clínica mínima (Tabela 3). De acordo com cada esquema terapêutico utilizado, devem ser adaptados exames laboratoriais específicos. A International Society for Bipolar Disorders³⁴ fornece recomendações específicas em relação à monitorização do tratamento, de acordo com o tipo de medicação utilizada (Figuras 2 e 3).

Tabela 3 - Recomendações para avaliação clínica inicial de pacientes bipolares

Passo 1 - Avaliação de fatores de risco e história de problemas metabólicos

- Avaliar 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 et al.³⁵.

Parâmetros básicos para todos os pacientes antes do início do tratamento

História: Comorbidades médicas (incluindo fatores de risco cardiovascular), tabagismo, uso de álcool, gravidez, história familiar de fatores de risco cardiovascular

Investigação: Circunferência abdominal, índice de massa corporal, frequência cardíaca, pressão arterial, hemograma, função hepática e renal, lipidograma, glicemia de jejum

Manejo adequado das condições clínicas identificadas



Seleção da medicação a partir do perfil de risco geral de saúde

Avaliações adicionais a partir do tratamento selecionado



Lítio

Basal: Hormônio estimulador da tireoide, cálcio sérico.

Nível sérico: Duas dosagens até estabelecer a dose terapêutica, depois a cada 3-6 meses nas mudanças de dose ou quando necessário.

Longitudinal:

- Função renal a cada 3-6 meses.
- Cálcio sérico, hormônio estimulador da tireoide e peso após 6 meses, depois anualmente.

Valproato

Basal: História hematológica e hepática.

Nível sérico: Duas dosagens até estabelecer a dose terapêutica, depois quando necessário.

Longitudinal:

- Peso, hemograma, função hepática, história menstrual a cada 3 meses no primeiro ano, depois anualmente; pressão arterial, glicemia de jejum e lipidograma em caso de fatores de risco; densitometria óssea em caso de fatores de risco.

Lamotrigina

Alertar para rash cutâneo.

Carbamazepina

Basal: História hematológica e hepática.

Nível sérico: Duas dosagens até estabelecer a dose terapêutica, com 4 semanas de diferença, depois quando necessário.

Longitudinal:

- Hemograma, função hepática e renal, mensalmente por 3 meses, depois anualmente; alertar para rash cutâneo nos primeiros meses de tratamento; densitometria óssea em caso de fatores de risco; reavaliar contracepção quando indicado.

Figura 2 - Avaliação clínico-laboratorial sugerida para pacientes em uso de estabilizadores de humor.

Médico psiquiatra. Mestre e Doutor em Psiquiatria. Coordenador, Ambulatório de Transtornos do Humor, Hospital Universitário de Brasília (HUB), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF.

Parâmetros básicos para todos os pacientes antes do início do tratamento

História: Comorbidades médicas (incluindo fatores de risco cardiovascular), tabagismo, uso de álcool, gravidez, história familiar de fatores de risco cardiovascular

Investigação: Circunferência abdominal, índice de massa corporal, frequência cardíaca, pressão arterial, hemograma, função hepática e renal, lipidograma, glicemia de jejum

Manejo adequado das condições clínicas identificadas



Seleção da medicação a partir do perfil de risco geral de saúde

Avaliações adicionais a partir do tratamento selecionado



Antipsicóticos atípicos*

Longitudinal:

- Peso mensalmente pelos primeiros 3 meses, depois a cada 3 meses.
- Pressão arterial e glicemia de jejum a cada 3 meses no primeiro ano, depois anualmente.
- Lipidograma após 3 meses, depois anualmente.
- Eletrocardiograma e prolactina quando indicados.

*Exceção: clozapina

Figura 3 - Avaliação clínico-laboratorial sugerida para pacientes em uso de antipsicóticos atípicos.

Apesar de os mecanismos relacionados ao ganho de peso e alterações metabólicas dessas medicações ainda não estarem bem estabelecidos, deve-se evitar o uso de medicações com maior potencial para tais

efeitos adversos em pacientes com doença clínica já estabelecida ou com fatores de risco importantes. A Tabela 4 apresenta o potencial para ganho de peso de alguns psicofármacos.

Tabela 4 - Potencial de ganho de peso de medicamentos usados em psiquiatria

Medicamento	Perda de peso	Relativamente neutro	Ganho de peso	
Antidepressivos	Bupropiona Fluoxetina	Agomelatina	Significativo Amitriptilina Clomipramina Imipramina Mirtazapina	
		Citalopram Desvenlafaxina Duloxetina Escitalopram Sertralina Venlafaxina Trazodona		Intermediário Nortriptilina Paroxetina
	Anticonvulsivantes/ Estabilizadores de humor	Topiramato Zonizamida		Lamotrigina Oxcarbazepina
		Antipsicóticos	Aripiprazol* Ziprasidona*	Amisulprida Aripiprazol Haloperidol Ziprasidona Lurasidona

*Quando utilizados em substituição a outros atípicos.

Fonte: Adaptado de De Hert et al.³⁶.

CONCLUSÃO

A maioria dos portadores do transtorno bipolar, independentemente do sexo e da idade, apresenta pelo menos uma comorbidade psiquiátrica ou doença clínica. Além disso, como o transtorno bipolar é associado com altas taxas de recaídas e recorrências, os clínicos devem considerar intervenções precoces para tratar condições médicas gerais nessa população, já que estão associadas com piores desfechos clínicos.

A avaliação dos pacientes bipolares 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 transtorno bipolar nas vidas dos pacientes e na sociedade como um todo.

Médico psiquiatra. Mestre e Doutor em Psiquiatria. Coordenador, Ambulatório de Transtornos do Humor, Hospital Universitário de Brasília (HUB), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF.

Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Fabiano Alves Gomes, SMHN Quadra 2, Bloco C, sala 505, CEP 70710-149, Brasília, DF. E-mail: gomesfa@hotmail.com

Referências

- 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;86:47-60.
- Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA.* 2005;293:2528-30.
- 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;68:899-907.
- Gomes FA. Comorbidades clínicas em psiquiatria. São Paulo: Atheneu; 2012.
- Evans DL, Charney DS. Mood disorders and medical illness: a major public health problem. *Biol Psychiatry.* 2003;54:177-80.
- 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;56:1529-33.
- 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;11:416-23.
- Zhao Z, Okusaga OO, Quevedo J, Soares JC, Teixeira AL. The potential association between obesity and bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;202:120-3.
- McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:12-21.
- Mansur RB, Brietzke E, McIntyre RS. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;52:89-104.
- 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;160:112-7.
- Fagiolini A, Kupfer DJ, Rucci P, Scott JA, Novick DM, Frank E. Suicide attempts and ideation in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:509-14.
- Wang PW, Sachs GS, Zarate CA, Marangell LB, Calabrese JR, Goldberg JF, et al. Overweight and obesity in bipolar disorders. *J Psychiatr Res.* 2006;40:762-4.
- 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;22:63-7.
- Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A. Obesity in patients with bipolar disorder: a biopsychosocial-behavioral model. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:904-15.
- Calkin CV, Gardner DM, Ransom T, Alda M. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just co-morbid disorders. *Ann Med.* 2013;45:171-81.
- 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;35:126-30.
- McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry.* 2005;17:83-93.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-28.
- 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;170:265-74.
- Musselman DI, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular

- disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:580-92.
22. Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:25-30; discussion 36-42.
 23. 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;66:1586-91.
 24. 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;67:575-83.
 25. 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.
 26. 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;68:917-23.
 27. 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;48:412-7.
 28. McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL, Woldeyohannes H, Law C, Miranda A, et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: re-prioritizing unmet needs. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20:406-16.
 29. Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res*. 2011;2011:306367.
 30. Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DP. Adverse renal, endocrine, hepatic, and metabolic events during maintenance mood stabilizer treatment for bipolar disorder: a population-based cohort study. *PLoS Med*. 2016;13:e1002058.
 31. Ramasubbu R, Beaulieu S, Taylor VH, Schaffer A, McIntyre RS; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid medical conditions: diagnostic, assessment, and treatment principles. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24:82-90.
 32. 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;53:874-8.
 33. 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;32:675-92.
 34. 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;11:559-95.
 35. Bermudes RA, Keck Jr PE, McElroy SL. Managing metabolic abnormalities in the psychiatrically ill. A clinical guide for psychiatrists. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2007.
 36. 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;10:138-51.

PRÓDROMOS E ESTADOS DE RISCO PARA TRANSTORNO BIPOLAR: OPORTUNIDADES PARA PREVENÇÃO

PRODROMAL AND AT-RISK STATES FOR BIPOLAR DISORDER: OPPORTUNITIES FOR PREVENTION

Resumo

O transtorno bipolar (TB) é uma doença psiquiátrica crônica e potencialmente grave. Nos últimos anos, pesquisas que focaram nas fases prodrômicas e iniciais do TB demonstraram que estratégias de detecção e intervenção precoces têm o potencial de atrasar, diminuir a severidade ou prevenir episódios completos do TB. Dessa forma, um novo caminho se apresenta para a clínica dos transtornos do humor, que passa não só a preocupar-se com o tratamento dos episódios de mania e depressão, como a buscar a detecção e o diagnóstico precoce e, fundamentalmente, a prevenção. O objetivo deste artigo é discutir dados da literatura sobre as fases iniciais do TB, os desafios da detecção precoce e as implicações desse enfoque para intervenções e manejo clínico antes ou logo após o desenvolvimento do primeiro episódio de mania, que marca, oficialmente, o início da doença.

Palavras-chave: Bipolar, mania, pródromos, fases iniciais.

Abstract

Bipolar disorder (BD) is a chronic, potentially severe psychiatric illness. In recent years, research focusing on the prodromal and early stages of BD have shown that early detection and intervention strategies have the potential to delay, reduce the severity, or even prevent full episodes of mania. According to this view, a new pathway presents for the clinical management of mood disorders, including not only concern with the treatment of manic and depressive episodes, but also seeking the early detection and diagnosis, and

fundamentally, the prevention of BD. The purpose of this article is to discuss data available in the literature on the early stages of BD, the challenges involved in early detection, and the implications that this approach may have for interventions and clinical management before or after the development of the first episode of mania, which is the established marker for the beginning of the disease.

Keywords: Bipolar, mania, prodrome, early stages.

INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é uma doença psiquiátrica potencialmente grave e recorrente que afeta todos os aspectos do comportamento e funcionamento dos indivíduos acometidos¹. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é considerada a sexta causa de incapacidade em indivíduos na faixa etária entre 15 e 44 anos ao redor do mundo². Atualmente, tornou-se evidente que, além da sua característica cíclica, o TB também apresenta uma progressão ao longo do tempo em relação à sua apresentação clínica, resposta ao tratamento, neurobiologia e incapacidade funcional. Se não for tratado de forma eficaz, o TB segue, pelo menos em boa parte dos pacientes, uma trajetória neurobiológica com progressão gradual para dano estrutural cerebral e prejuízo funcional³. Considerando evidências de prejuízo clínico e funcional conjuntamente com alterações biológicas e pior resposta ao tratamento com a progressão da doença, modelos de estadiamento para o TB foram propostos por diferentes autores^{4,5}. O conhecimento de estadiamento clínico, largamente utilizado na oncologia e, recentemente, incorporado

na psiquiatria, postula que existe uma progressão das características clínicas ao longo de diferentes níveis (estágios clínicos), que abrangem apresentações clínicas distintas e potenciais implicações no tratamento⁶. De acordo com esses modelos, o transtorno se inicia no período de risco e progride do primeiro episódio de

humor alterado até estágios tardios da doença, em que os sintomas se tornam mais crônicos, persistentes e resistentes ao tratamento, demandando alternativas mais complexas e caras de tratamento^{7,8}.

O modelo de estadiamento proposto por Kapczinski et al.⁵ está sintetizado na Tabela 1.

Tabela 1 - Estadiamento clínico do transtorno bipolar

Estágio	Características clínicas	Cognição	Tratamento de manutenção	Prognóstico
Latente	Em risco	Sem prejuízo	Reduzir exposição a fatores de risco	Bom prognóstico
I	Episódico (intervalos de eutímia)	Sem prejuízo	Monoterapia com estabilizador de humor, psicoeducação	Bom prognóstico com manejo adequado
II	Sintomas residuais e comorbidades	Prejuízo transitório	Intervenções combinadas	Prognóstico variável - pior que I
III	Marcado prejuízo funcional e de cognição	Prejuízo funcional grave e comprometimento da cognição	Regimes medicamentosos complexos	Prognóstico reservado
IV	Incapaz de viver com autonomia	Prejuízo cognitivo ou sintomas que impedem vida independente	Paliativo	Prognóstico pobre

Adaptado de Kapczinski et al.⁵.

Consoante com essa perspectiva, nos últimos anos houve uma mudança de paradigma nas pesquisas em psiquiatria, com o foco indo do estudo das doenças crônicas e plenamente estabelecidas para a detecção e intervenção precoces, especialmente em doenças como a esquizofrenia⁹. O TB é um excelente candidato a ter seu diagnóstico e tratamento baseados nos modelos de detecção precoce e prevenção, uma vez que o processo patofisiológico subjacente às alterações clínicas próprias da doença inicia-se muitos anos antes do primeiro episódio da doença, sendo provavelmente remetidas à infância ou adolescência, ou mesmo ao período embrionário.

A clínica do TB caminha gradativamente para a compreensão de que as fases iniciais do transtorno são períodos críticos nos quais estratégias de intervenção têm o potencial de prevenir, ou ao menos reduzir a morbidade associada a episódios repetidos da doença^{10,11}.

Neste artigo, procuraremos esmiuçar as principais características desses períodos iniciais, abordando, especificamente, o período prodrômico.

PERÍODO PRODRÔMICO DO TB

Os estudos conduzidos para avaliar a presença de sintomas prodrômicos no TB identificaram claramente a presença de sintomas, principalmente sintomas de humor leves, intermitentes e subsindrômicos, precedendo o primeiro episódio do transtorno em semanas, meses ou anos¹². Kraepelin já reconhecia que, para a maioria dos portadores de TB, a doença não se iniciava de forma súbita, e o primeiro episódio de mania era precedido por um período de várias semanas a alguns anos, em que diferentes dimensões de sintomas vinham desenvolvendo-se gradualmente. Evidências de estudos que avaliaram essa fase de forma sistemática apontam que labilidade do humor, episódios depressivos

MARIANE NUNES NOTO
ADIEL RIOS
MARIANA PEDRINI
ELISA BRIETZKE

maiores, sintomas maníacos subsindrômicos, sintomas psicóticos congruentes com o humor e um diagnóstico de transtorno do espectro bipolar (por exemplo, ciclotimia ou TB sem outra especificação) são precursores do TB e fatores de risco para a eclosão de um primeiro episódio de mania¹³⁻¹⁵.

Por outro lado, na prática clínica, a identificação de uma fase sintomática de alto risco para TB é complicada pela natureza complexa do transtorno, pelo potencial de apresentações de sintomas diferentes na infância e adolescência¹⁶⁻¹⁸ e pelos limites imprecisos entre os pródromos e o transtorno estabelecido¹⁹. Considerando-se que o primeiro episódio maníaco ocorre na grande maioria dos pacientes no final da adolescência e início da vida adulta^{20,21}, pode-se supor que sintomas leves, pouco diferenciados ou inespecíficos sofrerão a influência do estágio de desenvolvimento do indivíduo, que, em grande parte dos casos, ocorrerá na adolescência. De fato, estudos retrospectivos mostram que pacientes bipolares referem sintomas em estágios tão precoces quanto os 2 anos de idade, embora os mesmos sejam muito inespecíficos (tais como distúrbios do sono ou choro excessivo)²²⁻²⁴. Ao longo do tempo, com a progressão da psicopatologia e o amadurecimento do indivíduo, existe uma propensão para que os sintomas se tornem mais específicos e mais parecidos com o TB já instalado²⁵. Por exemplo, um estudo de seguimento de 4 anos encontrou que 38% das crianças e adolescentes inicialmente diagnosticados com sintomas subsindrômicos de TB e 25% dos diagnosticados com TB tipo II transitaram para o diagnóstico de TB tipo I durante o acompanhamento²⁶.

A ABORDAGEM DO ULTRA-ALTO RISCO

O estudo do período prodromático do TB levou à suposição de que indivíduos em estágios pré-clínicos podem ser identificados. De fato, na prática clínica, psiquiatras se deparam diariamente com pacientes jovens, com ou sem história familiar de TB, que buscam atendimento por sintomas inespecíficos, incluindo quadros de ansiedade, labilidade de humor, alterações de sono, desatenção ou impulsividade que despertam no médico a preocupação de que possam evoluir no futuro para um quadro de mania ou hipomania. Isso é ainda mais importante porque, para muitas dessas condições, o tratamento indicado implica no uso de antidepressivos

ou psicoestimulantes, sabidamente deletérios no curso do TB já estabelecido e potencialmente danosos se usados em pessoas com vulnerabilidade para a doença.

Existem poucas proposições sobre como avaliar objetivamente indivíduos supostamente em estágios prodromáticos de TB, bem como poucos estudos propondo critérios para essa identificação. Alguns autores, inicialmente, propuseram que a história familiar de TB em parentes de primeiro grau poderia ser um bom preditor. Porém, a maior parte dos portadores de TB não tem um parente de primeiro grau com a doença, e estudos de prole mostraram ser mais provável o desenvolvimento de outras patologias em filhos de bipolares, tais como a depressão ou os transtornos de ansiedade, do que o TB propriamente dito.

Para suplantar essas limitações, critérios de ultra-alto risco para TB, ou *bipolar at risk* (BAR), foram propostos, levando-se em consideração que fases iniciais do TB podem apresentar-se com sintomas insuficientes em frequência, severidade ou duração²⁷. Esses critérios têm como objetivo identificar indivíduos que estejam em fases supostamente tardias do pródromo, ou seja, que estejam a caminho de desenvolver um episódio maníaco em algumas semanas ou poucos meses. Isso porque o objetivo final da comunidade científica é identificar pessoas com um nível de risco relativamente alto, que possam ser candidatas a estudos de intervenção para reduzir as taxas de transição para mania.

Os critérios para BAR são aplicáveis em indivíduos de até 25 anos, que procuram o serviço de saúde com: A) mania sub-limiar; B) depressão e características ciclotímicas; ou C) depressão mais risco genético para TB²⁷. A busca por tratamento é importante como critério, a fim de que não se transformem em patológicas flutuações de humor que podem ser mais presentes em algumas pessoas, mas que não estejam associadas a prejuízo ou sofrimento significativos. Recentemente, os critérios de BAR foram validados em um estudo prospectivo com adolescentes e adultos jovens. No grupo de BAR, 14,3% converteram para um primeiro episódio maníaco ou hipomaníaco em um seguimento de 12 meses. No grupo controle, não houve nenhuma transição para mania. O grupo de sintomas maníacos subsindrômicos teve o maior valor preditivo, mostrando que a história familiar, isoladamente, é um

preditor fraco para o desenvolvimento de mania em prazo relativamente curto²⁸.

Apesar de esses critérios preliminares mostrarem resultados intrigantes, pesquisas atuais buscam validar e refinar os critérios diagnósticos para bipolar em risco²⁹. Dessa forma, estudos que ajudem a esclarecer apresentações clínicas e evolução no período prodrômico do TB são fundamentais para o desenvolvimento dessa promissora área de conhecimento.

INTERVENÇÕES NO PERÍODO PRODRÔMICO E NO RISCO PARA TB

Estratégias de prevenção propostas por Berk et al.⁴, baseadas no estadiamento do TB, sugerem que:

- 1) Pacientes com risco aumentado de desenvolver transtornos graves de humor, porém sem sintomatologia significativa presente, se beneficiam de estratégias de psicoeducação.
- 2) Pacientes em risco, com sintomas leves ou inespecíficos, se beneficiam de psicoeducação individual e familiar, redução do abuso de substâncias e terapia cognitivo-comportamental.
- 3) Pacientes com características prodrômicas de alto risco, como os que preenchem os critérios de BAR, possivelmente necessitem farmacoterapia, incluindo o uso de um estabilizador de humor.

A seguir, são sumarizadas as principais intervenções para indivíduos em estágios supostamente prodrômicos de TB ou estágios de risco.

Intervenções não farmacológicas

O uso de estratégias psicoeducacionais e psicoterapêuticas é preferível como primeiro passo em apresentações clínicas de baixa gravidade, considerando-se o risco/benefício das intervenções e que sintomas iniciais podem ser especificamente responsivos à psicoterapia. Intervenções psicoterapêuticas são seguras e mais bem aceitas por pacientes jovens e por suas famílias, quando comparadas a medicações. Ademais, evidências preliminares indicam que intervenções psicoterápicas podem apresentar um efeito protetor para a conversão em TB, por auxiliarem em parâmetros como: 1) manutenção do ciclo sono-vigília adequado, evitando desregulação de ritmos biológicos; 2) manejo do estresse e desenvolvimento de estratégias de

enfrentamento; 3) orientação e prevenção quanto ao uso e abuso de álcool e drogas; 4) orientação e auxílio para lidar com prejuízos associados a sintomas. É preciso lembrar, porém, que, ao abordar sujeitos em risco, devem-se evitar abordagens potencialmente estigmatizantes, já que o estigma sabidamente leva a retardo e piores desfechos em saúde mental.

Intervenções farmacológicas

O potencial dos estabilizadores de humor na prevenção primária do TB ainda é desconhecido. Apenas poucos ensaios clínicos foram conduzidos, até o presente momento, como parte de estratégias de prevenção para o desenvolvimento do TB¹⁴. A maioria envolveu probandos de portadores com TB em alto risco para o desenvolvimento do transtorno, apresentando um episódio depressivo maior, ciclotimia ou TB sem outra especificação (SOE)³⁰. Evidências apontam para uma melhora significativa dos sintomas com uso de valproato ou quetiapina, apesar de um ensaio clínico controlado com placebo não indicar superioridade do valproato³⁰. Na prática clínica, com o uso da evidência disponível, divalproato de sódio ou quetiapina são opções terapêuticas para controle de sintomatologia de maior gravidade¹⁴.

CONCLUSÕES

O paradigma atual de compreensão do TB como uma doença potencialmente progressiva enfatiza a necessidade de a pesquisa focar o maior conhecimento dos seus estágios iniciais, incluindo o pródromo. É de fundamental importância aumentar a consciência dos profissionais que trabalham com saúde mental para a necessidade do diagnóstico oportuno e preciso de TB e do reconhecimento dos pródromos do transtorno o mais precocemente possível. O uso criterioso de antidepressivos ou psicoestimulantes em monoterapia para indivíduos jovens e com situações de risco para TB, seja por instabilidade de humor ou por história familiar, deve ser enfatizado. A migração da atenção da psiquiatria para a evolução dos transtornos graves do humor, bem como para a prevenção e intervenção precoce no TB, é capaz de mudar o panorama da prática na clínica dos transtornos do humor, trazendo um sopro de otimismo para médicos e portadores de TB.

MARIANE NUNES NOTO
ADIEL RIOS
MARIANA PEDRINI
ELISA BRIETZKE

Conflitos de interesse: Elisa Brietzke recebeu verbas de pesquisa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ganhou o prêmio L'Oréal/UNESCO/Academia Brasileira de Ciências para Mulheres na Ciência. Os demais autores informam não ter conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondências: Mariane Nunes Noto, Rua Pedro de Toledo, 669, 3º andar, Vila Clementino, CEP 04039-031, São Paulo, SP. Tel.: (11) 5576.4845. E-mail: marianenoto@gmail.com

Referências

1. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:680-90; quiz 738-9.
2. Murray CJ, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University; 1996.
3. 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;32:675-92.
4. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9:671-8.
5. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009;9:957-66.
6. Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord*. 2007;100:279-81.
7. 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;35:804-17.
8. Brietzke E, Mansur RB, Soczynska JK, Kapczinski F, Bressan RA, McIntyre RS. Towards a multifactorial approach for prediction of bipolar disorder in at risk populations. *J Affect Disord*. 2012;140:82-91.
9. McGorry PD, Yung AR. Early intervention in psychosis: an overdue reform. *Aust N Z J Psychiatry*. 2003;37:393-8.
10. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40:616-22.
11. Taylor M, Bressan RA, Pan Neto P, Brietzke E. Early intervention for bipolar disorder: current imperatives, future directions. *Rev Bras Psiquiatr*. 2011;33:s197-212.
12. Bechdolf A, Ratheesh A, Wood SJ, Tecic T, Conus P, Nelson B, et al. Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder. *Curr Pharm Des*. 2012;18:358-75.
13. Singh MK. Is there validity to the bipolar prodrome? *J Clin Psychiatry*. 2015;76:e655-6.
14. Rios AC, Noto MN, Rizzo LB, Mansur R, Martins FE Jr, Grassi-Oliveira R, et al. Early stages of bipolar disorder: characterization and strategies for early intervention. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015;37:343-9.
15. Passos IC, Jansen K, Kapczinski F. Developmental staging models in bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord*. 2015;3:33.
16. Scott J. Bipolar disorder: from early identification to personalized treatment. *Early Interv Psychiatry*. 2011;5:89-90.
17. Correll CU, Hauser M, Penzner JB, Auther AM, Kafantaris V, Saito E, et al. Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord*. 2014;16:478-92.
18. Goetz M, Novak T, Vesela M, Hlavka Z, Brunovsky M, Povazan M, et al. Early stages of pediatric

- bipolar disorder: retrospective analysis of a Czech inpatient sample. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2855-64.
19. Noto MN, Noto C, Caribe AC, Miranda-Scippa Â, Nunes SO, Chaves AC, et al. Clinical characteristics and influence of childhood trauma on the prodrome of bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015;37:280-8.
 20. Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry*. 2003;160:999-1001.
 21. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095-105.
 22. Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:1245-52.
 23. Fergus EL, Miller RB, Luckenbaugh DA, Leverich GS, Findling RL, Speer AM, et al. Is there progression from irritability/dyscontrol to major depressive and manic symptoms? A retrospective community survey of parents of bipolar children. *J Affect Disord*. 2003;77:71-8.
 24. Rucklidge JJ. Retrospective parent report of psychiatric histories: do checklists reveal specific prodromal indicators for postpubertal-onset pediatric bipolar disorder? *Bipolar Disord*. 2008;10:56-66.
 25. Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2010;126:1-13.
 26. 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;166:795-804.
 27. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM, Chanen A, Thompson A, Kettle J, et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord*. 2010;127:316-20.
 28. Bechdolf A, Ratheesh A, Cotton SM, Nelson B, Chanen AM, Betts J, et al. The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: a prospective study. *Bipolar Disord*. 2014;16:493-504.
 29. McNamara RK, Strawn JR, Chang KD, DelBello MP. Interventions for youth at high risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2012;21:739-51.
 30. Bauer M, Juckel G, Correll CU, Leopold K, Pfennig A. Diagnosis and treatment in the early illness phase of bipolar disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258:50-4.

TRAUMA E TRANSTORNOS DO HUMOR: COMORBIDADE COM O TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO OU SOBREPOSIÇÃO DE SINTOMAS?

TRAUMA AND MOOD DISORDERS: COMORBIDITY WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER OR OVERLAPPING SYMPTOMS?

Resumo

O presente artigo discorre sobre a comorbidade entre transtorno bipolar (TB) e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e questiona sobre certos casos serem melhor avaliados à luz das novas teorias do Research Domain Criteria (RDoC), principalmente aqueles quadros de TEPT com sintomas disfóricos que podem ser classificados como TB, apesar de não preencherem critérios para tal. Nesse caso, questiona-se a comorbidade e propõe-se um aprofundamento da fisiopatologia dessa sintomatologia que está sobreposta. Clinicamente, esse olhar poderá facilitar o manejo farmacológico de pacientes graves com histórico de trauma.

Palavras-chave: Trauma, transtornos do humor, transtorno de estresse pós-traumático, sintomas disfóricos, Research Domain Criteria.

Abstract

This paper presents a discussion about comorbidity between bipolar disorder (BD) and post-traumatic stress disorder (PTSD) and suggests the need for some cases to be better evaluated in light of the new theories proposed by the Research Domain Criteria (RDoC) – especially those cases in which PTSD co-occurs with dysphoric symptoms that may be classified as BD, even when not fulfilling all the criteria. In this case, comorbidity is questioned, and a deeper knowledge of the physiopathology of the overlapping symptomatology

is proposed. Clinically, this new view can facilitate the pharmacological management of severe patients with a history of trauma.

Keywords: Trauma, mood disorders, post-traumatic stress disorder, dysphoric symptoms, Research Domain Criteria.

INTRODUÇÃO

A comorbidade entre transtorno do humor e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) tem sido estudada há algum tempo. Uma das explicações mais aceitas sobre essa comorbidade é a de que pacientes com transtorno do humor bipolar (TB) se expõem mais a situações de risco e têm maior chance de desenvolver TEPT. Nos pacientes bipolares do tipo I, essa comorbidade, ao longo da vida, alcança índices de 21%, enquanto, na população geral, os índices de TEPT ficam entre 8 e 10%¹.

Embora essa explicação seja correta, ela não é capaz de explicar toda a complexidade dessa associação sintomatológica. Diversos outros fatores contribuem para o desenvolvimento de sintomas comórbidos ou mesmo uma sobreposição de sintomas de humor em quadros de TEPT. Uma parcela de pacientes com este último diagnóstico não preenche critérios suficientes para o diagnóstico de transtorno do humor associado, mas sim apresenta sintomas depressivos e, por vezes, disfóricos, do mesmo modo que os pacientes com diagnóstico de depressão recorrente ou com TB.

¹ Psiquiatra. Mestre, Doutora, Pós-Doutora pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Professora afiliada, Departamento de Psiquiatria, UNIFESP, São Paulo, SP. Chefe, Programa de Atendimento e Pesquisa em Violência (PROVE), Departamento de Psiquiatria, UNIFESP, São Paulo, SP. ² Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria pela ABP, Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Coordenadora, Grupo de Terapia Interpessoal, PROVE, UNIFESP, São Paulo, SP.

É muito importante compreender essa sintomatologia, principalmente porque os pacientes com quadros de transtorno de humor e histórico de trauma têm um pior prognóstico, com mais ciclagem rápida, maior risco de suicídio e pior qualidade de vida².

Um melhor conhecimento sobre a fisiopatologia dessa sintomatologia complexa deverá auxiliar na proposição de tratamentos mais eficazes.

SINTOMAS DISFÓRICOS EM PACIENTES COM TEPT OU ESPECIFICADOR MISTO?

No momento atual, não parece possível haver uma medicina de precisão apoiada no conhecimento profundo dos mecanismos de doença como base para uma classificação diagnóstica. Os diagnósticos atuais, tanto pela Classificação Internacional de Doenças, 10^a edição (CID-10), como pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5^a edição (DSM-5), são baseados em agrupamentos de sintomas, muitos deles compartilhados por diferentes transtornos³.

De acordo com a revisão de Armour et al.⁴, o diagnóstico de TEPT como entidade à parte só aparece no DSM a partir da 3^a edição, em 1980, sendo revisto no DSM-IV, em 1994, e agora no DSM-5, com novas modificações. Entre a publicação do DSM-IV e do DSM-5, foram feitas várias propostas de modificações, partindo dos sintomas divididos em três grupos (revivescência, evitação/anestesia e hipervigilância)⁵.

Sintomas ligados ao humor e cognição aparecem, a partir de então, em todos os modelos propostos para compreensão sintomatológica do TEPT: 1) no de anestesia emocional (distinção entre evitação e anestesia como dois conjuntos distintos e incluindo-se nesse último os sintomas negativos de afeto); 2) no modelo de disforia (alterações de sono, irritabilidade/raiva e dificuldades de concentração); 3) no modelo de hipervigilância disfórica, que é uma combinação do modelo de anestesia emocional com o de disforia, em que os sintomas de hipervigilância foram divididos em dois grupos, disfórico e de excitação ansiosa. Os sintomas disfóricos foram considerados como ligados ao estresse geral e mais associados com agitação, enquanto a hipervigilância e a resposta de sobressalto exagerada, mais relacionadas a transtornos ligados ao medo. Esse modelo, que tem cinco fatores, não chegou

a ser incluído no DSM-5, que abarca quatro fatores e é mais próximo ao de anestesia emocional do DSM-IV, mas acrescenta novos sintomas e faz uma revisão dos demais⁶.

Foi assim feita a inclusão no diagnóstico de TEPT de sintomas negativos do afeto, como irritabilidade, comportamento autodestrutivo ou de risco e agressividade, sendo parte integrante da sintomatologia e não mais comorbidade com depressão ou TB, e cabendo no conceito de disforia.

Sabemos, entretanto, que pacientes com episódios mistos de humor têm esses mesmos sintomas. O próprio DSM-5 modificou os critérios diagnósticos dos transtornos do humor e agora admite especificador misto como parte tanto do TB quanto do quadro depressivo unipolar, portanto pensamos que esse especificador possa ser também válido para o TEPT³.

Deve existir alguma especificidade na fisiopatologia de casos onde o diagnóstico de TB é prévio ao episódio traumático, com posterior desenvolvimento de TEPT comórbido, e quadros onde pacientes com TEPT desenvolvem sintomas de humor significativos após situações traumáticas.

Elklit et al. propuseram um modelo disfórico de resposta aguda ao estresse e estratificaram nos pacientes com transtorno de estresse agudo sintomas como insônia, irritabilidade e dificuldade de concentração, elucidando as similaridades dos sintomas de TEPT com o especificador misto dos quadros de humor⁷.

O evento traumático desencadeia uma série de reações que têm um potencial de causar quadros psiquiátricos diversos, como TB, TEPT, depressão, transtorno obsessivo compulsivo, esquizofrenia, etc., uns mais frequentemente que outros, e para uma intervenção efetiva são necessários estudos de compreensão desse fenômeno. A compreensão desse fato a partir do compartilhamento de sintomas entre vários diagnósticos psiquiátricos, com base em classificações categoriais como as do DSM-5, é muito difícil, já que não se baseia em mecanismos fisiopatológicos que integrem os fenômenos numa base comum.

Estudar esses modelos com as propostas do Research Domain Diagnostic Criteria (RDoC) pode mostrar que há vias semelhantes no desenvolvimento de sintomas baseados na fisiopatologia determinando uma mesma

psicopatologia em diversos diagnósticos⁸. O RDoC, proposto pelo National Institute of Mental Health americano, tem como objetivo último possibilitar um sistema diagnóstico baseado no conhecimento profundo das bases biológicas e psicossociais, com estudos genéticos, moleculares, de imagem, etc. No momento, não é um sistema diagnóstico, mas um referencial para organização da pesquisa, que estuda as bases biológicas de fenômenos compartilhados por diversos quadros psiquiátricos.

A FISIOPATOLOGIA DO TEPT E DO TB É SEMELHANTE? PAPEL DO INFLAMASSOMA, NEURODESENVOLVIMENTO E VULNERABILIDADE

Ao não partir de categorias dimensionais, o referencial teórico do RDoC vai buscar a compreensão das relações entre cérebro e comportamento para então fazer a relação com a fenomenologia clínica. Ao fazer diferentes níveis de análises (molecular, circuitos cerebrais, comportamentos, sintomas), busca construtos dimensionais que se presumem subjacentes aos sintomas nucleares dos distúrbios mentais. Esses construtos, como medo, atenção, memória e excitabilidade, raramente teriam uma correlação um-a-um com as categorias diagnósticas tradicionais. Espera-se, na verdade, um conjunto que se combine em vários graus e se aplique a múltiplos distúrbios como tradicionalmente definidos⁹.

Entre as áreas de grande interesse estudadas a partir do modelo proposto pelo RDoC, temos as vias comuns inflamatórias ativadas tanto no TEPT como no TB, tendo como objeto de estudo genes envolvidos, regulação epigenética, citocinas pro e anti-inflamatórias, circuitos cerebrais ativados, etapas do neurodesenvolvimento e vulnerabilidade ao estresse, etc.

Relacionar o trauma sofrido pelo indivíduo ao desenvolvimento de quadros psiquiátricos é algo bastante complexo e envolve inúmeros sistemas de resposta de um organismo frente ao estresse. Consideremos aqui que o evento traumático é algo que desencadeia uma resposta inata e produz uma reação que inclui o modelo inflamatório¹⁰.

Achados de uma recente revisão de estudos sobre alterações de marcadores inflamatórios no TEPT encontraram aumento de interleucina 6, interleucina 1β, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e interferon

γ, sinalizando um possível processo inflamatório crônico nesse quadro¹¹.

O estresse psicológico é um fator de agressão tão potente quanto substâncias tóxicas ou alérgenos para o desencadeamento da resposta inflamatória e pode desencadear tanto doenças chamadas sistêmicas, como o diabetes mellitus e a asma, quanto quadros psíquicos como a depressão ou o TEPT. As desordens são tanto psicossomáticas como somatopsíquicas, e essas vias não diferem. O que determina qual quadro irá surgir é a predisposição individual¹².

O desenvolvimento de um ou outro quadro depende da interação de fatores genéticos e ambientais. No TEPT, alguns polimorfismos genéticos dos genes relacionados a receptores de glucocorticoides, por exemplo, que são moduladores da resposta ao estresse e das reações inflamatórias, já foram encontrados e, por vezes, eles coincidem com os encontrados em pacientes com transtornos do humor¹³.

A fisiopatologia do TB considera o estresse oxidativo um fator crucial no desenvolvimento dos sintomas, assim como outras disfunções de neurotrofinas e a alteração da plasticidade celular no nível molecular. Há alterações na entrada de cálcio nas células do sistema nervoso central, no processo oxidativo dentro das mitocôndrias e nas inúmeras cascatas de reações intracelulares, determinando um desequilíbrio com possibilidade de apoptose. Processos neuroprotetores são mediados, por exemplo, pelo fator neurotrófico cerebral (BDNF), cuja produção encontra-se diminuída em fases agudas de quadros bipolares¹⁴.

Essa produção menor de BDNF é determinada por um polimorfismo genético no *single nucleotide polymorphism* (SNP) Val66Met, e essa diminuição está associada também à diminuição da capacidade de extinção do medo, que é um dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia do TEPT¹⁵.

Também o trauma durante a infância, nas formas de abuso ou negligência, é um fator de risco no desenvolvimento de ambos os transtornos e predispõe a quadros depressivos precoces. Há períodos de sensibilidade ou de janela estreita em que experiências particulares têm forte influência no cérebro e no comportamento. Alterações que ocorram num período precoce do desenvolvimento podem originar cascatas de déficits mais complexos em diferentes regiões cerebrais à medida que amadurecem e

¹ Psiquiatra. Mestre, Doutora, Pós-Doutora pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Professora afiliada, Departamento de Psiquiatria, UNIFESP, São Paulo, SP. Chefe, Programa de Atendimento e Pesquisa em Violência (PROVE), Departamento de Psiquiatria, UNIFESP, São Paulo, SP. ² Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria pela ABP, Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Coordenadora, Grupo de Terapia Interpessoal, PROVE, UNIFESP, São Paulo, SP.

interagem. Como exemplo de sensibilidade no processo de desenvolvimento, temos o construto dimensional de valência negativa focada no aprendizado de extinção do medo. A habilidade de suprimir resposta de medo tem implicações na fenomenologia clínica e no tratamento de transtornos de ansiedade. Déficits na extinção do medo estão descritos no TEPT, no transtorno obsessivo compulsivo e no transtorno de pânico¹⁶.

Os indivíduos revitimizados, isto é, aqueles que sofrem situações traumáticas na vida adulta tendo histórico infantil de trauma, têm maior risco para TB e TEPT.^{15,17} Um dos achados bastante significativos em crianças que sofrem abusos é de que há uma alteração no padrão de respostas nos circuitos cortico-amigdalianos. Quando comparadas a crianças sem maus tratos físicos, aquelas expostas são hipervigilantes a expressões faciais tidas como ameaçadoras, respondendo de modo agressivo a sutis provocações. Isso leva a crer, associado a achados de neuroimagem, com hiperativação amigdaliana e baixa ativação ventro e dorsolateral do córtex pré-frontal (PFC), que haja uma falha na regulação inibitória do PFC. Essa falha tende a permanecer no adulto e depende da fase em que o indivíduo é exposto aos maus tratos. Esse circuito está relacionado à resposta a situações de estresse, e junto com ele há a ativação do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise adrenal, produtores, respectivamente, de catecolaminas e glucocorticoides, que são moduladores das respostas inflamatórias.

Assim, é como se o cérebro desenvolvesse uma rede de ligações disfuncionais, interligadas a um processo inflamatório que pode ser leve, porém crônico. Deste decorreria a vulnerabilidade para diversos quadros, comórbidos ou não, inclusive com quadros metabólicos, como frequentemente encontrado em pacientes com TB e TEPT¹⁸.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com TEPT apresentam sintomas de humor negativo, como tristeza, falta de esperança e perspectiva de futuro e ainda a disforia, sintomas estes também observados nos pacientes com TB, porém uma parcela deles não preenche critérios diagnósticos para TB.

É interessante observar que alguns desses pacientes parecem piorar dos sintomas de humor com o uso de

antidepressivos, que é o tratamento farmacológico de primeira linha no tratamento do TEPT.

Questionamos se esses pacientes não podem se beneficiar de medicações anticonvulsivantes, pensando no mecanismo de ação dessas substâncias, tendo como via final uma neuroproteção (neuromodulação), e não apenas incluindo esses pacientes no grupo de portadores do espectro bipolar, no sentido de justificar o tratamento proposto.

Saindo de uma conceituação puramente categorial para outra mais dimensional, não segmentamos os pacientes em critérios diagnósticos fechados. Dessa forma, poderemos investigar os mecanismos intrínsecos e propor ainda novos tratamentos, com maior especificidade, visto que, nos últimos anos, os psicotrópicos não vêm trazendo benefícios maiores aos pacientes.

Esse parece ser um momento de virada, após uma estagnação nas descobertas com a teoria das monoaminas. O desafio futuro inclui estudos genéticos, biomoleculares, de imagem estrutural e funcional, com a interligação de todos esses campos do conhecimento.

Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Andrea Feijó Mello, Programa de Atendimento e Pesquisa em Violência (PROVE), Departamento de Psiquiatria, UNIFESP, Rua Borges Lagoa, 570, 10º andar, CEP 04038-000, São Paulo, SP. Tel.: + 55 (11) 5576.4991, ramal 1064. E-mail: amfeijo@uol.com.br

Referências

1. Hernandez JM, Cordova MJ, Ruzek J, Reiser R, Gwizdowski IS, Suppes T, et al. Presentation and prevalence of PTSD in a bipolar disorder population: a STEP-BD examination. *J Affect Disord.* 2013;150:450-5.
2. Quarantini LC, Miranda-Scippa A, Nery-Fernandes F, Andrade-Nascimento M, Galvão-de-Almeida A, Guimarães JL, et al. The impact of comorbid posttraumatic stress disorder on bipolar disorder patients. *J Affect Disord.* 2010;123:71-6.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth*

- Edition (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
4. Armour C, Mullerova J, Elhai JD. A systematic literature review of PTSD's latent structure in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV to DSM-5. *Clin Psychol Rev*. 2016;44:60-74.
 5. Associação Americana de Psiquiatria. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição (DSM-IV). Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.
 6. Elhai JD, Palmieri PA. The factor structure of posttraumatic stress disorder: a literature update, critique of methodology, and agenda for future research. *J Anxiety Disord*. 2011;25:849-54.
 7. Hansen M, Armour C, Elklit A. Assessing a dysphoric arousal model of acute stress disorder symptoms in a clinical sample of rape and bank robbery victims. *Eur J Psychotraumatol*. 2012;3. doi: 10.3402/ejpt.v3i0.18201. Epub 2012 Jun 12.
 8. Nardi AE, Kapczinski F, Quevedo J, Hallak JE, Freire R, Romano-Silva MA. The quest for better diagnosis: DSM-5 or RDoC? *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35:109-10.
 9. National Institute of Mental Health (NIMH). Research Domain Criteria (RDoC) [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 18]. <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>
 10. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun*. 2013;31:105-14.
 11. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry*. 2015;2:1002-12.
 12. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*. 2013;11:200.
 13. Buchmann AF, Holz N, Boecker R, Blomeyer D, Rietschel M, Witt SH, et al. Moderating role of FKBP5 genotype in the impact of childhood adversity on cortisol stress response during adulthood. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24:837-45.
 14. Soeiro-de-Souza MG, Dias VV, Figueira ML, Forlenza OV, Gattaz WF, Zarate CA Jr, et al. Translating neurotrophic and cellular plasticity: from pathophysiology to improved therapeutics for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126:332-41.
 15. Rakofsky JJ, Ressler KJ, Dunlop BW. BDNF function as a potential mediator of bipolar disorder and post-traumatic stress disorder comorbidity. *Mol Psychiatry*. 2012;17:22-35.
 16. Milad MR, Rosenbaum BL, Simon NM. Neuroscience of fear extinction: implications for assessment and treatment of fear-based and anxiety related disorders. *Behav Res Ther*. 2014;62:17-23.
 17. Mello MF, Faria AA, Mello AF, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. [Childhood maltreatment and adult psychopathology: pathways to hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31:S41-8.
 18. Nusslock R, Miller GE. Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: a neuroimmune network hypothesis. *Biol Psychiatry*. 2016;80:23-32.



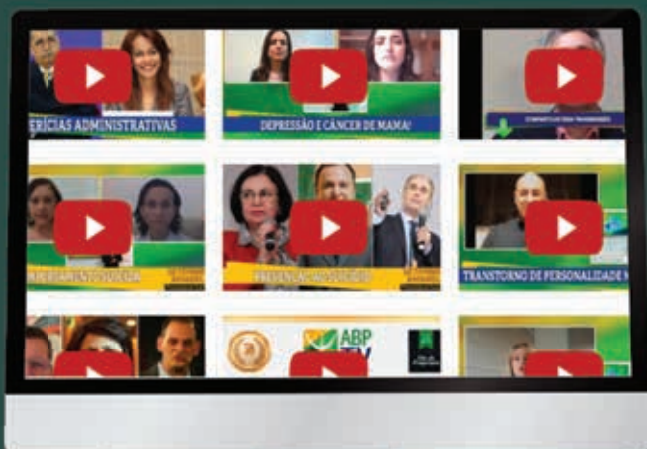
TODAS AS SEGUNDAS-FEIRAS

21 horas

AO VIVO

**Assistir é muito fácil e prático,
acesse o Portal da Psiquiatria:
www.abp.org.br ou pelo [facebook/abpbrasil](https://www.facebook.com/abpbrasil)**

**Mais de 100 programas
anteriores online**



MORTALIDADE PREMATURA POR DOENÇA CARDIOVASCULAR NO TRANSTORNO BÍPOLAR: FATORES DE RISCO E IMPLICAÇÕES NO TRATAMENTO

PREMATURE MORTALITY DUE TO CARDIOVASCULAR DISEASE IN BIPOLAR DISORDER: RISK FACTORS AND IMPLICATIONS FOR TREATMENT

Resumo

Indivíduos com transtorno bipolar apresentam risco significativo para altas taxas de comorbidade médica com fatores de risco cardiovascular. Doenças cardiovasculares têm sido reconhecidas como a principal causa de morte nessa população. Este artigo sumariza as evidências de associação entre mortalidade cardiovascular e transtorno bipolar, assim como as recomendações para a prevenção e o manejo de hipertensão, dislipidemia, diabetes, obesidade, síndrome metabólica e tabagismo em vigência do tratamento do transtorno bipolar.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, mortalidade prematura, doença cardiovascular, fatores de risco.

Abstract

Individuals with bipolar disorder are at substantial risk for high rates of comorbidity with cardiovascular risk factors. Cardiovascular disease has been recognized as the leading cause of death in this population. This paper summarizes the evidence on the association between cardiovascular mortality and bipolar disorder, as well as recommendations for the prevention and management of hypertension, dyslipidemia, diabetes, obesity, metabolic syndrome, and smoking as part of the treatment of bipolar disorder.

Keywords: Bipolar disorder, premature mortality, cardiovascular disease, risk factors.

INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) representa uma grave, persistente, recorrente e incapacitante condição médica. Além dos sintomas psiquiátricos e da carga disfuncional, os indivíduos com TB apresentam risco significativo para altas taxas de comorbidade médica^{1,2}.

Um crescente corpo de pesquisas tem demonstrado que o TB está associado com mortalidade prematura e, portanto, menor expectativa de vida, não apenas devido às causas não naturais, como o suicídio, mas também devido a uma série de doenças médicas³⁻⁵.

Doenças cardiovasculares (DCV) têm sido reconhecidas como a principal causa de morte entre os pacientes com TB⁶.

Apesar da observação da associação de sintomas maníacos com aumento da mortalidade cardiovascular independente da presença de fatores de risco cardiovascular², há evidências de múltiplas outras fontes de risco para doenças cardiovasculares entre os pacientes com TB⁷.

Diversos estudos têm demonstrado maior prevalência de fatores de risco cardiovascular tradicionais, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, hiperlipidemia, tabagismo e obesidade entre indivíduos com TB em comparação à população geral^{6,8,9}.

Alguns desses fatores de risco cardiovascular são incorporados no construto da síndrome metabólica,

¹ Médico psiquiatra colaborador, Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ² Médica assistente, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ³ Professor associado, Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

que tem sido fortemente associada à mortalidade cardiovascular e também tem elevada prevalência em indivíduos com TB¹⁰.

Uma melhor compreensão sobre as causas das doenças cardiovasculares entre pacientes com TB é ainda necessária. Porém, é importante a abordagem do problema da persistente e excessiva mortalidade cardiovascular.

O objetivo deste artigo é sumarizar as evidências da associação entre mortalidade cardiovascular e TB, além das recomendações disponíveis para abordagem na prevenção e manejo de tradicionais fatores de risco cardiovascular no TB.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da base de dados PubMed/MEDLINE utilizando-se as seguintes palavras-chave: transtorno bipolar, mortalidade, morte, causa específica, cardiovascular, cerebrovascular. Estudos adicionais foram localizados por busca de citações de artigos relevantes.

Os critérios de inclusão estabelecido foram:

1. Artigos em língua inglesa;
2. Estudos que avaliaram a taxa de mortalidade padronizada (*standardized mortality ratio* – SMR) por causa específica de doenças cardiovasculares e/ou doenças cerebrovasculares em pacientes com TB.

A taxa de mortalidade padronizada compara as taxas de mortalidade na população de estudo com as taxas de mortalidade específicas por sexo e idade para o ano de uma população padrão.

Foram ainda revisados, na mesma base, estudos clínicos, artigos de revisão e *guidelines* das principais associações que apresentassem dados relevantes sobre a avaliação e intervenções sobre cada um dos fatores de risco cardiovascular tradicionais (hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, obesidade, síndrome metabólica e tabagismo) no TB.

MORTALIDADE EXCESSIVA E PREMATURA NO TRANSTORNO BIPOLAR

Estudos conduzidos nas três últimas décadas têm associado o TB a um risco elevado de mortalidade cardiovascular em relação à população geral.

Em uma grande coorte retrospectiva, Osby et al.¹¹ avaliaram 15.386 indivíduos hospitalizados por TB na Suécia, encontrando risco aumentado de mortalidade tanto para doenças cardiovasculares (SMR = 1,90 para homens; SMR = 2,60 para mulheres) quanto para doenças cerebrovasculares (SMR = 1,90 para homens; SMR = 2,00 para mulheres).

Em amostra de pacientes da comunidade, incapacitados e inscritos em programa de renda suplementar, a mortalidade de indivíduos com TB por doenças cardíacas foi três vezes maior (SMR = 3,10) que a da população geral de Maryland, nos Estados Unidos¹².

Um estudo inglês avaliou também a mortalidade por doenças circulatórias dentro de 1 ano após hospitalização por TB, encontrando um aumento da taxa de mortalidade padronizada de 1,60 (em 1999) para 2,5 (em 2006)¹³.

Laursen et al., em um dos mais importantes e recentes estudos epidemiológicos, também demonstraram alto risco de mortalidade em indivíduos hospitalizados por TB na Suécia, Dinamarca e Finlândia, tanto em homens (SMR de 1,70, 2,00 e 2,20, respectivamente) quanto em mulheres (SMR de 1,80, 1,70 e 2,10, respectivamente), com expectativa de vida reduzida entre 11 e 20 anos, aproximadamente¹⁴.

AValiação e Manejo Clínico dos Fatores de Risco Cardiovascular

Os psiquiatras têm sido encorajados a se manterem familiarizados com conhecimentos básicos de prevenção primária e atentos à necessidade de reconhecimento dos tradicionais fatores de risco cardiovascular^{15,16}. Recomenda-se especial cuidado com o papel de fatores iatrogênicos, que podem explicar a maior prevalência desses fatores em pacientes com TB, bem como com o diagnóstico de fatores de risco relacionados quando um deles é detectado.

O primeiro passo na prevenção e tratamento de fatores de risco cardiovascular no TB é o adequado *screening* do paciente, como sugerido na Tabela 1. A recomendação dessa medida deve se aplicar a todos os pacientes a partir do diagnóstico do TB.

Tabela 1 - Parâmetros de avaliação clínica inicial para fatores de risco cardiovascular em indivíduos com transtorno bipolar

História médica
Idade
História prévia de doença cardiovascular
Tabagismo
Consumo de álcool
Histórico de uso de medicações
Hábitos alimentares
Hábitos de atividade física
História familiar de doença ou fatores de risco cardiovascular
Exame clínico
Peso corporal
Altura
Circunferência abdominal, quadril e/ou IMC
Pressão arterial (duas medidas, considerada média)
Exames laboratoriais
Glicemia de jejum e/ou hemoglobina glicada (HbA1c)
Perfil lipídico de jejum (colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos)

Baseado em Ng et al.¹⁷.

IMC = índice de massa corporal; HDL-c = lipoproteína de alta densidade - colesterol; LDL-c = lipoproteína de baixa densidade - colesterol.

Os parâmetros básicos propostos podem ser avaliados de forma rápida e a um custo relativamente baixo, sendo relevantes por várias razões. Eles são úteis por fornecerem um panorama clínico de pacientes propensos a doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e síndrome metabólica, servindo de avaliação de base para o uso de medicações de diferentes grupos e proporcionando uma oportunidade para a criteriosa seleção de psicotrópicos que devem levar em conta esses fatores de risco, além de intervenção precoce.

Os pacientes em uso de medicações com potenciais efeitos colaterais de ganho de peso e alterações metabólicas devem ter os parâmetros físicos e metabólicos avaliados rotineiramente. A abordagem clínica sugerida está sumarizada na Tabela 2.

Tabela 2 - Monitoramento longitudinal de fatores de risco cardiovascular de acordo com psicofarmacoterapia

Peso, IMC, CA e/ou C/Q
Lítio: 6 meses após início, depois anualmente
Valproato: trimestral no primeiro ano, depois anualmente
AA: intervalo mensal por 3 meses, depois trimestralmente
Pressão arterial
Lítio: de acordo com fatores de risco
Valproato: de acordo com fatores de risco
AA: trimestral no primeiro ano, depois anualmente
Glicemia de jejum
Lítio: de acordo com fatores de risco
Valproato: de acordo com fatores de risco
AA: trimestral no primeiro ano, depois anualmente
Perfil lipídico de jejum
Lítio: de acordo com fatores de risco
Valproato: de acordo com fatores de risco
AA: 3 meses após início, depois anualmente
Eletrocardiograma
AA: de acordo com fatores de risco

Baseado em Ng et al.¹⁷.

IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; C/Q = cintura/quadril; AA = antipsicótico atípico.

A etapa subsequente da prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares no TB é a psicoeducação do paciente a respeito de fatores de risco modificáveis. Abordagens proativas e motivacionais para a redução ou cessação do consumo de álcool e tabaco, bem como para exercício físico e a reeducação alimentar, são intervenções potencialmente terapêuticas que devem fazer parte da avaliação inicial e do seguimento¹⁷.

É importante que o paciente e seus familiares/cuidadores entendam os motivos da necessidade de realização de todas essas verificações e o significado e implicações dos resultados.

Uma recente revisão de estudos sobre intervenções no estilo de vida no TB concluiu que as evidências preliminares mostram que elas são viáveis e eficazes, principalmente no controle do peso¹⁸. A maioria dos estudos propôs intervenções periódicas com aconselhamento em nutrição e atividade física.

¹ Médico psiquiatra colaborador, Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ² Médica assistente, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ³ Professor associado, Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

Recomendações para o gerenciamento de múltiplos fatores de risco para doenças cardiovasculares no TB ainda não são específicas, devido ao pequeno número de ensaios clínicos realizados com esse objetivo. Entretanto, os psiquiatras devem oferecer aos seus pacientes cuidados com base nas melhores evidências disponíveis.

HIPERTENSÃO ARTERIAL

Diversos estudos têm relatado que a hipertensão arterial é significativamente mais prevalente entre os pacientes com TB do que na população em geral, com taxas de prevalência variando de 35 a 39% e acometendo indivíduos mais jovens^{8,19,20}.

Pacientes com TB não apenas apresentam maior prevalência de fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão, tais como tabagismo, consumo de álcool e hábitos alimentares e estilo de vida pouco saudáveis, mas também são comumente expostos ao lítio, valproato e antipsicóticos, que têm associação diferenciada com aumento de peso, outro importante fator para o desenvolvimento dessa condição^{20,21}.

É importante apontar que os medicamentos comumente usados para tratar a hipertensão arterial, tais como os diuréticos tiazídicos e os inibidores da enzima conversora da angiotensina, podem aumentar os níveis séricos de lítio em dias a semanas. Considera-se que diuréticos poupadores de potássio e de alça têm menor probabilidade de aumentar a litemia. Desse modo, é recomendado o monitoramento sérico do lítio e de sintomas de intoxicação por um período de 2 meses quando o lítio é administrado com esses medicamentos^{17,22}.

Embora a hipertensão arterial seja um raro efeito colateral dos antipsicóticos, ela pode aparecer no contexto de ganho de peso. Assim, propõe-se monitorar a pressão arterial em intervalos de 3 meses ao longo do primeiro ano de uso de antipsicóticos atípicos e anualmente no seguimento¹⁷.

DISLIPIDEMIA

Estudos farmacoepidemiológicos têm demonstrado maior associação entre o TB e dislipidemias – principalmente hipertrigliceridemia e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade - colesterol (HDL-c) –

em populações jovens tratadas para o TB do que na população geral^{6,19}.

Prevalências tão altas como 48% de hipertrigliceridemia e 53% de baixos níveis de HDL-c foram observadas em amostras de indivíduos com TB¹⁶.

Os estabilizadores de humor e os antipsicóticos têm conhecida associação com dislipidemia², com aumento significativo do colesterol e triglicérides para a olanzapina e a quetiapina¹⁷.

As estatinas, medicamentos redutores do colesterol utilizados na prática clínica para prevenir doenças cardiovasculares, são geralmente bem toleradas e têm se mostrado eficazes no tratamento da dislipidemia em pacientes com transtornos mentais graves^{22,23}. O monitoramento para possível toxicidade hepática resultante do uso concomitante de anticonvulsivantes é recomendado.

Estudos ainda são necessários para determinar o papel das estatinas na prevenção primária de eventos vasculares em pacientes psiquiátricos, especialmente naqueles com alto risco²².

RESISTÊNCIA À INSULINA E DM2

Em geral, pacientes com TB são mais propensos a ter DM2. Uma metanálise recente estimou uma prevalência de 9,2%, e em comparação com controles saudáveis, o risco relativo de DM2 foi quase o dobro em pacientes com TB²⁴.

Apesar da alta prevalência, o DM continua subdetectado e subtratado nessa população²⁵. O padrão de cuidado do diabetes é menor, e a taxa de complicações é maior, em comparação aos diabéticos sem TB. Como resultado, pacientes com TB e DM2 têm morbidade e mortalidade cardiovasculares significativamente maiores²⁵.

Tem sido demonstrado que o risco para DM2 aumenta com o ganho de peso²⁵ e a duração do tratamento em pacientes com doença mental grave, incluindo o TB²⁴.

Pacientes com TB têm alterações de padrão de sono não apenas durante episódios depressivos e maníacos, mas também quando eutímicos, e a restrição do sono tem sido associada com redução na sensibilidade à insulina, aumentando também o risco para DM2²⁵.

Estabelecer o risco para DM2 na apresentação inicial e periodicamente realizar o *screening* por avaliação da glicemia de jejum (GJ), no mínimo a cada 2-3 anos, é

significativamente importante, embora a frequência de monitoramento deva levar em conta fatores de risco como história familiar de diabetes e ganho de peso, ou a presença de outros fatores de risco ou doença cardiovascular²⁴.

A determinação de quais pacientes podem apresentar maior risco de resistência à insulina ou DM2 possibilita decisões qualificadas sobre a escolha do tratamento com estabilizadores do humor²⁵. As evidências mostram que o uso de psicotrópicos, incluindo o lítio e os antipsicóticos, principalmente os atípicos, está associado com maior prevalência de DM2. As taxas mais elevadas se associam a clozapina, olanzapina e quetiapina²⁴, embora as taxas de diabetes em pacientes com TB tenham superado às da população em geral bem antes da utilização generalizada dessas drogas²⁵. O aripiprazol e a amisulprida têm se apresentado como exceções. A literatura vinculando o uso de ácido valproico ao diabetes é escassa, com apenas alguns estudos documentando maiores níveis de insulina no jejum, indicando resistência à insulina. Há pouca evidência de que a carbamazepina cause ou piore o controle do diabetes após várias décadas de extenso uso clínico²⁴.

Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas do DM2 e instados a procurar o clínico se os sintomas clássicos de hiperglicemia ocorrem (isto é, poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso). O DM2 é diagnosticado através de resultados de níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) iguais ou maiores a 6,5%; nível de GJ confirmada de 126 mg/dL ou mais alto; teste oral de tolerância à glicose de 200 mg/dL ou superior; ou uma glicemia plasmática aleatória de 200 mg/dL ou superior em um paciente que apresente os sintomas mencionados²⁶.

Uma vez que o DM2 é identificado em pacientes com TB, estratégias de manejo devem começar com foco em nutrição, exercício, peso e controle glicêmico. Nesse sentido, o seguimento do diabetes nesses pacientes não difere daqueles que não têm TB, mas alternativas de tratamento, como mudar a medicação estabilizadora do humor, devem ser consideradas²⁵.

Poucos estudos avaliaram o uso de medicações antidiabéticas na população com TB. A metformina parece apresentar o melhor risco-benefício, uma vez que está associada com perda de peso, melhora da resistência insulínica e ausência de risco de indução de hipoglicemia. A rosiglitazona está associada com risco de insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio, e a pioglitazona, com

insuficiência cardíaca. Esta é uma importante consideração, em particular para pacientes com TB que já se encontram em maior risco de eventos cardiovasculares²⁵.

Agentes mais novos, tais como inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e agonistas do receptor *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e análogos, podem apresentar benefícios específicos em pacientes com TB, embora não tenham sido especificamente estudados em populações com transtornos do humor²⁴.

OBESIDADE

As medidas de prevalência da obesidade geralmente indicam entre 25 e 45% em amostras de indivíduos com TB^{10,27}, com evidências de uma associação bidirecional. A obesidade está associada com maior gravidade da doença e comumente leva à resistência à insulina e ao DM2^{6,25}.

O tratamento com antipsicóticos atípicos e estabilizadores do humor, como o lítio e o valproato, é a principal explicação para o aumento da prevalência de obesidade no TB. No entanto, prevalência aumentada de obesidade também tem sido descrita entre pacientes com TB sem tratamento farmacológico prévio²⁷.

São ainda importantes cofatores da obesidade: o consumo excessivo de carboidratos simples e alimentos com alto teor de gordura, a carga (intensidade, frequência e duração) de sintomas depressivos, bem como os baixos níveis de adesão e intensidade de exercícios físicos (induzidos ou não por medicações).

Se o ganho ponderal observado está associado com a medicação utilizada, deve-se considerar sua substituição, se possível. O aripiprazol, a carbamazepina e a lamotrigina têm um menor efeito sobre o peso corporal²⁸. Enfatiza-se, entretanto, que a troca por princípios metabolicamente mais neutros pode não resultar em perda de peso em todos os casos²⁸.

Intervenções motivacionais breves embasadas nos princípios da entrevista motivacional são potencialmente eficazes na prevenção do ganho ponderal em indivíduos jovens com TB no início do uso de medicações psicotrópicas²⁸. Uma intervenção com foco no desenvolvimento de metas terapêuticas individualizadas e relevantes pode levar a mudanças de estilo de vida benéficas, indicando que pacientes com TB podem aprender estratégias para neutralizar os efeitos das medicações sobre o peso e o metabolismo em geral²⁹.

¹ Médico psiquiatra colaborador, Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ² Médica assistente, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ³ Professor associado, Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

A metformina tem se mostrado eficaz em auxiliar os pacientes com transtornos mentais graves a perder peso associado ao uso de antipsicóticos atípicos, com aumento secundário da sensibilidade à insulina²² e, possivelmente, evitando ou retardando o aparecimento do DM2.

O topiramato também tem se mostrado útil na redução de peso em indivíduos com transtornos mentais graves, incluindo o TB, embora as evidências sejam menos robustas^{22,23}.

SÍNDROME METABÓLICA

A composição de fatores de risco cardiovascular previamente discutidos, que incluem a obesidade abdominal, a resistência à insulina, a dislipidemia aterogênica (hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-c) e a hipertensão arterial, é definida como síndrome metabólica (Tabela 3).

Tabela 3 - Critérios diagnósticos de síndrome metabólica conforme diferentes organizações

Critério clínico	OMS (1998)³⁰	NCEP-ATP-III (2001)^{31,*}	NCEP-ATP-III-modificado (2005)^{32,*}	IDF (2009)^{33,†}
Resistência à insulina/glicemia plasmática	DM, intolerância à glicose ou teste oral de tolerância à glicose alterado, mais quaisquer dois dos seguintes	GJ ≥ 110 mg/dL ou DM	GJ ≥ 100 mg/dL ou DM	GJ ≥ 100 mg/dL ou tratamento medicamentoso para glicemia elevada
Obesidade	Relação C/Q > 0,90 (homens) ou > 0,85 (mulheres) e/ou IMC > 30 kg/m ²	Circunferência abdominal ≥ 102 cm (homens) ou ≥ 88 cm (mulheres)	Circunferência abdominal ≥ 102 cm (homens) ou ≥ 88 cm (mulheres)	Circunferência abdominal ≥ 94 cm (homens) ou ≥ 80 cm (mulheres)
Perfil lipídico	TG ≥ 150 mg/dL e/ou HDL-c < 35 mg/dL (homens) ou < 39 mg/dL (mulheres)	TG ≥ 150 mg/dL e/ou HDL-c < 40 mg/dL (homens) ou < 50 mg/dL (mulheres)	TG ≥ 150 mg/dL ou tratamento medicamentoso para hipertrigliceridemia e/ou HDL-c < 40 mg/dL (homens) ou < 50 mg/dL (mulheres) ou tratamento medicamentoso para HDL-c diminuído	TG ≥ 150 mg/dL ou tratamento medicamentoso para hipertrigliceridemia e/ou HDL-c < 40 mg/dL (homens) ou < 50 mg/dL (mulheres) ou tratamento medicamentoso para HDL-c diminuído
Pressão arterial	≥ 140 x 90 mmHg	≥ 130 x 85 mmHg	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg ou tratamento medicamentoso para hipertensão arterial em paciente com histórico de hipertensão	PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 85 mmHg ou tratamento medicamentoso para hipertensão arterial em paciente com histórico de hipertensão
Outros	Microalbuminúria			

* Necessários três ou mais critérios para o diagnóstico.

† Necessária presença de obesidade abdominal mais dois critérios para o diagnóstico.

OMS = Organização Mundial da Saúde; NCEP-ATP-III = National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; GJ = glicemia de jejum; C/Q = cintura/quadril; TG = triglicerídeos; HDL-c = lipoproteína de alta densidade - colesterol; DM = diabetes mellitus; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

Como visto, cada um desses componentes tem sido observado em taxas maiores no TB do que na população em geral. Sua prevalência de forma conjugada, configurando o diagnóstico da síndrome metabólica, no TB, é quase duas vezes maior que a taxa da população geral³⁴. Os pacientes que utilizam medicação antipsicótica apresentam risco maior³⁴.

A importância da síndrome metabólica reside na sua identificação como fator de risco múltiplo para o desenvolvimento de DM2 e doenças cardiovasculares, e o manejo de cada um de seus componentes foi discutido anteriormente.

TABAGISMO

O tabagismo é o mais importante fator de risco comportamental modificável associado ao risco de doenças cardiovasculares, e a gravidade destas aumenta em função do número de maços-anos⁶.

O tabagismo é significativamente comum entre pessoas com TB, com prevalência variando de 31 a 68%^{1,35}, e pacientes com maior gravidade da doença, bem como em uso de antipsicóticos atípicos, são mais propensos a serem fumantes³⁵.

Apesar de evidências demonstrando motivação para deixar de fumar, um estudo com fumantes com TB constatou que apenas um terço dos médicos aconselham seus pacientes sobre a cessação do tabagismo³⁶.

Recentes pesquisas têm demonstrado que pacientes com condições psiquiátricas respondem tão bem quanto a população geral ao tratamento da dependência de nicotina em curto prazo. Apesar de resultados menos consistentes em longo prazo³⁷, os pacientes devem ser encorajados a utilizar intervenções personalizadas, envolvendo farmacoterapia e abordagens de aconselhamento³⁸.

Ensaios terapêuticos em pacientes com TB são escassos. Pequenos ensaios clínicos randomizados realizados com bupropiona não mostram agravamento de sintomas psiquiátricos³⁸. Entretanto, ela deve ser usada com cuidado, pois sintomas maníacos foram observados no tratamento da depressão bipolar³⁹.

Dados recentes mostram a superioridade da vareniclina sobre o placebo nas fases aguda e de manutenção em amostras de pacientes com transtornos mentais

graves³⁶. Casos de mania, sintomas psicóticos e um caso de suicídio de um paciente com TB instável foram relatados³⁶. Isso indica que, embora pouco frequentes, exacerbações psicopatológicas podem ocorrer.

Um ensaio clínico ecológico multicêntrico de 9 meses de seguimento de indivíduos com transtornos mentais graves estabilizados demonstrou eficácia e segurança no uso de vareniclina ou adesivos de nicotina transdérmica, em combinação com terapia de grupo intensiva específica, apesar de significativo aumento de peso e índice de massa corporal em ambos os tratamentos³⁶.

DISCUSSÃO

A presente revisão apresenta um panorama de elevada mortalidade prematura, principalmente por doenças cardiovasculares, em indivíduos com TB. Os portadores da doença vivem em média 15 anos menos que a população geral¹³. A razão dessa elevada vulnerabilidade para doenças cardiovasculares no TB não está totalmente esclarecida, devendo mais provavelmente resultar de fatores múltiplos.

É necessário considerar que a confiança predominante em dados de pacientes internados (com possível viés e pouca generalização por incluir apenas casos graves) ou amostras de base comunitária (de tamanhos de amostra limitados) é uma limitação dos estudos de taxa de mortalidade padronizada no TB⁵. Além disso, na interpretação dos achados de aumento da mortalidade, há a questão da baixa probabilidade de envolvimento nas pesquisas de pacientes sem uso de medicações. Portanto, é difícil avaliar o papel dessas medicações nessa associação.

As evidências apresentadas nesta revisão reforçam, no entanto, a necessidade de um esforço especial na abordagem dos fatores de risco cardiovascular através de um melhor manejo clínico. Um maior foco também na promoção de hábitos de vida saudáveis é necessário para pessoas com TB.

Pacientes com TB frequentemente não têm conhecimento de sua predisposição para comorbidades médicas² e de que a maior parte desse risco pode ser evitada, levando-os a entender os cuidados psiquiátricos como sua única forma de assistência médica⁴⁰. A tendência de psiquiatras em focar a saúde mental ao

¹ Médico psiquiatra colaborador, Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ² Médica assistente, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ³ Professor associado, Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

invés de incluir a saúde física também é uma importante barreira para o melhor cuidado físico⁴¹.

Assim, é importante que os psiquiatras sejam cautelosos em relação às comorbidades de seus pacientes com TB, a fim de planejar o acompanhamento, personalizar a farmacoterapia, identificar quando o tratamento médico imediato é necessário¹⁹ e avaliar as respostas adequadas às intervenções, assegurando uma abordagem integrada para aqueles que apresentam maior risco para doenças cardiovasculares²⁵.

O atraso no diagnóstico, o não reconhecimento e o subtratamento das condições cardiovasculares comórbidas podem ser fonte de grande sofrimento, custos e mortes prematuras⁴⁰.

Os médicos devem também estar atentos para o fato de que qualquer deterioração clínica do TB, como o aumento de sintomas ou efeitos colaterais das medicações, pode comprometer o controle e tratamento de doenças metabólicas e cardiovasculares, e o manejo abrangente pode exigir ajustes específicos no plano de cuidados.

Apesar de evidências limitadas de intervenções específicas⁴², esta revisão dos fatores de risco cardiovascular no TB indica que podem haver diversos pontos de ação e condutas tanto na prevenção primária como na abordagem e no tratamento do risco aumentado para doenças cardiovasculares.

CONCLUSÃO

Encontramos altas taxas de morte prematura de pacientes diagnosticados com TB por diversas causas, mas a principal delas, as doenças cardiovasculares, são condições médicas passíveis de prevenção e tratamento. Os psiquiatras devem assumir um papel de liderança na promoção de estilo de vida saudável, na detecção precoce dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais e no acompanhamento regular das anormalidades metabólicas e da saúde física, facilitando o acesso ao tratamento adequado em colaboração com os cuidados primários. A minimização dos fatores de risco cardiovascular é essencial para a redução da excessiva mortalidade prematura, bem como de eventos cardiovasculares não fatais, além de melhorar a qualidade de vida de pacientes com TB.

Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Vinicius R. de Oliveira, Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785, 3º andar, Ala Norte – Ceapesq, sala 4, Cerqueira César, CEP 05403-010, São Paulo, SP.

E-mail: vinicius.r.oliveira@gmail.com

Referências

1. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10:52-77.
2. 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;17:212-23.
3. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv*. 2009;60:147-56.
4. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res*. 2011;131:101-4.
5. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DP. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131:417-25.
6. Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, McIntyre RS, Miller GE, Raghuvver G, et al. Major depressive disorder and bipolar disorder predispose youth to accelerated atherosclerosis and early cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:965-86.
7. Fiedorowicz JG, Solomon DA, Endicott J, Leon AC, Li C, Rice JP, et al. Manic/hypomanic symptom burden and cardiovascular mortality in bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2009;71:598-606.

8. Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord.* 2009;11:657-62.
9. 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;35:126-30.
10. de Almeida KM, de Macedo-Soares MB, Kluger Issler C, Antonio Amaral J, Caetano SC, da Silva Dias R, et al. Obesity and metabolic syndrome in Brazilian patients with bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr.* 2009;21:84-8.
11. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekbohm A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:844-50.
12. Daumit GL, Anthony CB, Ford DE, Fahey M, Skinner EA, Lehman AF, et al. Pattern of mortality in a sample of Maryland residents with severe mental illness. *Psychiatry Res.* 2010;176:242-5.
13. Hoang U, Stewart R, Goldacre MJ. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. *BMJ.* 2011;343:d5422.
14. Laursen TM, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Ösby U, Alinaghizadeh H, et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS One.* 2013;8:e67133.
15. Osborn DP, Hardoon S, Omar RZ, Holt RI, King M, Larsen J, et al. Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness: results from the prediction and management of cardiovascular risk in people with severe mental illnesses (PRIMROSE) research program. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:143-51.
16. de Almeida KM, Moreira CL, Lafer B. Metabolic syndrome and bipolar disorder: what should psychiatrists know? *CNS Neurosci Ther.* 2012;18:160-6.
17. 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;11:559-95.
18. Bauer IE, Gálvez JF, Hamilton JE, Balanzá-Martínez V, Zunta-Soares GB, Soares JC, et al. Lifestyle interventions targeting dietary habits and exercise in bipolar disorder: a systematic review. *J Psychiatr Res.* 2016;74:1-7.
19. 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;6:368-73.
20. Chien IC, Lin CH, Chou YJ, Chou P. Risk of hypertension in patients with bipolar disorder in Taiwan: a population-based study. *Compr Psychiatry.* 2013;54:687-93.
21. Johannessen L, Strudsholm U, Foldager L, Munk-Jørgensen P. Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia. *J Affect Disord.* 2006;95:13-7.
22. Kouidrat Y, Amad A, De Hert M. Emerging drugs and indications for cardio-metabolic disorders in people with severe mental illness. *Curr Pharm Des.* 2015;21:3317-24.
23. Gierisch JM, Nieuwsma JA, Bradford DW, Wilder CM, Mann-Wrobel MC, McBroom AJ, et al. Pharmacologic and behavioral interventions to improve cardiovascular risk factors in adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:e424-40.
24. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward PB, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry.* 2016;15:166-74.
25. Calkin CV, Gardner DM, Ransom T, Alda M. The relationship between bipolar disorder and type

¹ Médico psiquiatra colaborador, Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ² Médica assistente, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. ³ Professor associado, Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

- 2 diabetes: more than just co-morbid disorders. *Ann Med.* 2013;45:171-81.
26. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med.* 2016;164:542-52.
 27. Goldstein TR, Goldstein BI, Mantz MB, Bailey B, Douaihy A. A brief motivational intervention for preventing medication-associated weight gain among youth with bipolar disorder: treatment development and case report. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011;21:275-80.
 28. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry.* 2015;14:119-36.
 29. Frank E, Wallace ML, Hall M, Hasler B, Levenson JC, Janney CA, et al. An integrated risk reduction intervention can reduce body mass index in individuals being treated for bipolar I disorder: results from a randomized trial. *Bipolar Disord.* 2015;17:424-37.
 30. Alberti KG, Zimmet PZ. 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;15:539-53.
 31. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
 32. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute, Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev.* 2005;13:322-7.
 33. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640-5.
 34. 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;170:265-74.
 35. Waxmonsky JA, Thomas MR, Miklowitz DJ, Allen MH, Wisniewski SR, Zhang H, et al. Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005;27:321-8.
 36. Garcia-Portilla MP, Garcia-Alvarez L, Sarramea F, Galvan G, Diaz-Mesa E, Bobes-Bascaran T, et al. It is feasible and effective to help patients with severe mental disorders to quit smoking: an ecological pragmatic clinical trial with transdermal nicotine patches and varenicline. *Schizophr Res.* 2016;176:272-80.
 37. Callaghan RC, Veldhuizen S, Jeysingh T, Orlan C, Graham C, Kakouris G, et al. Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *J Psychiatr Res.* 2014;48:102-10.
 38. Cerimele JM, Halperin AC, Saxon AJ. Tobacco use treatment in primary care patients with psychiatric illness. *J Am Board Fam Med.* 2014;27:399-410.
 39. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

VINICIUS R. DE OLIVEIRA
KARLA MATHIAS DE ALMEIDA
BENY LAFER

ARTIGO

- Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1249-62.
40. Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1689-95.
41. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetekovich-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;10:138-51.
42. Kisely S, Preston N, Xiao J, Lawrence D, Louise S, Crowe E. Reducing all-cause mortality among patients with psychiatric disorders: a population-based study. *CMAJ*. 2013;185:E50-6.



PSICOFOBIA É UM CRIME!

APOIE A ABP NESTA CAMPANHA

Psicofobia é o preconceito contra os portadores de Transtornos e de Deficiências Mentais

Campanha da ABP contra o estigma

www.abp.org.br

PAGUE A ANUIDADE 2017 E TENHA CONDIÇÕES ESPECIAIS!

- Promove o Melhor Congresso de Especialidade Médica da América Latina, o CBP.
- Produz o Programa de Educação Continuada – PEC.
- Dissemina conhecimento científico.
- Propaga informações corretas para a sociedade sobre temas que envolvem a psiquiatria.
- Trabalha na redução do estigma para com as doenças mentais.

ANUIDADE DA ABP



Fique em dia com a sua associação.
Mais informações www.abp.org.br

*O maior congresso
de especialidade médica
na maior cidade*

*da América
Latina*



XXXV CBP
CONGRESSO
BRASILEIRO DE
PSIQUIATRIA

25 a 28 de Outubro de 2017
Transamérica Expo Center // São Paulo

Nos vemos em São Paulo em 2017!
Inscreva-se: www.cbpabp.org.br