

Fast Facts

AUTORES **GUY GOODWIN**
GARY SACHS



FAST FACTS

TRANSTORNO BIPOLAR



FAST FACTS

TRANSTORNO BIPOLAR

Copyright© 2012

AUTORES

Guy Goodwin FMedSci FRCPsych

Professor of Psychiatry

University of Oxford, Department of Psychiatry

Warneford Hospital

Oxford, UK

Gary Sachs MD

Director, Bipolar Clinic and Research Program

Massachusetts General Hospital and

Associate Professor of Psychiatry

Harvard Medical School

Boston, USA

Tradução: **Equipe médica Conectfarma Publicações Científicas**

Revisão médica: **Dr. Kalil Duailibi CRM/SP 47.686**

Professor-Associado e Coordenador de Psiquiatria da Universidade de Santo Amaro (Unisa)

Professor Titular de Psicopatologia do Instituto de Psiquiatria e

Psicanálise da Infância e Adolescência de São Paulo

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra.

Todos os direitos desta edição estão reservados.

IMPRESSO NO BRASIL
2012

© Health Press 2010: Esta tradução de **Fast Facts: Bipolar disorder, segunda edição**, é publicada por acordo com Health Press.

Tradução da edição brasileira: equipe médica Conectfarma Publicações Científicas

Revisão científica: Dr. Kalil Duailibi – CRM/SP 47.686

Professor-Associado e Coordenador de Psiquiatria da Universidade de Santo Amaro (Unisa)

Professor Titular de Psicopatologia do Instituto de Psiquiatria e

Psicanálise da Infância e Adolescência de São Paulo

Revisão ortográfica: Glair Picolo Coimbra e Sandra Gasques

Diagramação: Sandra Regina Santana

ISBN: 978-85-63678-03-4

© 2012 Conectfarma® Publicações Científicas Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.562, cjs. 23/24 - Chácara Santo Antonio

São Paulo/SP - 04717-004 - Fone: 11 5181-2618 - www.conectfarma.net - RC 2328/12

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, armazenada em um sistema de recuperação ou transmitida sob qualquer forma ou por qualquer meio, seja eletrônico, mecânico, fotocópia, gravação ou outro, sem a prévia autorização por escrito dos editores.



SUMÁRIO

Glossário.....	5
Introdução.....	11
1 Definições: diagnóstico e comorbidades.....	15
2 Etiologia	27
3 Epidemiologia	41
4 Perspectiva do paciente	49
5 Melhorando os cuidados.....	59
6 Tratamentos em curto prazo	73
7 Tratamentos em longo prazo	91
8 O futuro.....	109
Fontes úteis.....	113
Conflitos de interesse.....	117
Índice remissivo.....	121



Glossário

Bipolar: termo utilizado para descrever uma série de doenças em que há transtornos do humor, tanto em depressão como em exaltação – os polos da experiência afetiva.

Caso índice: indivíduo principal de um estudo clínico. As características desse indivíduo podem definir como se comporta uma escala ou o quanto hereditária é uma condição dentro das famílias dos “casos índices”.

Ciclagem rápida: evolução da doença em que episódios leves de depressão ou elevação do humor ocorrem quatro ou mais vezes por ano (*ver também* ciclagem ultrarrápida).

Ciclagem ultrarrápida: diferente da ciclagem rápida (acima), não há nenhuma definição universalmente aceita para esse termo. Ele pode ser utilizado informalmente para a evolução com episódios a cada poucos dias (talvez 12 ou mais episódios por ano). Mudanças abruptas do humor em menos de 24 horas podem ser definidas como ciclagem ultra-ultrarrápida ou ultrarradiana.

Déficit cognitivo: a cognição humana pode ser pensada como uma coleção de diferentes domínios, como atenção, memória e função executora. Os desempenhos desses diferentes domínios podem ser medidos de forma mais ou menos independente e podem ser comparados com a média dos indivíduos de mesma idade e nível de instrução. Diz-se que uma pessoa tem déficit cognitivo quando ela apresenta desempenho ruim em um ou mais desses domínios. Mesmo pequenos comprometimentos são de interesse, já que eles podem pre-dizer dificuldades no trabalho, principalmente nos indivíduos capazes.

Discinesia tardia: movimentos involuntários anormais associados ao uso prolongado de antipsicóticos típicos. Geralmente envolve movimentos espontâneos dos lábios e da face e surge após tratamento prolongado (em geral anos).

Drogas antipsicóticas: medicações que são utilizadas principalmente no tratamento de sintomas psicóticos. Antipsicóticos típicos, cujo exemplo clássico é a clorpromazina, frequentemente causam sintomas motores – geralmente agitação ou rigidez. Às vezes, eles também são chamados de neurolépticos, ou tranquilizantes maiores. Antipsicóticos atípicos foram desenvolvidos nos últimos anos com o objetivo de reduzir a ocorrência de efeitos adversos motores. Todos os antipsicóticos antagonizam as ações da dopamina (um neurotransmissor) e também são antimaníacos.

Eixo I: no esquema diagnóstico recomendado pelo *Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais*, quarta edição (DSM-IV), as doenças são classificadas em diferentes eixos, os quais são independentes entre eles (como, por exemplo, forma e cor são diferentes). Os diagnósticos do eixo I são as doenças psiquiátricas primárias como o transtorno bipolar tipo I ou a esquizofrenia.

Eixo II: este outro eixo do DSM-IV classifica os pacientes de acordo com as características da personalidade, se consideradas extremas – os chamados transtornos de personalidade. Os diagnósticos de personalidade não são muito confiáveis, mas eles capturam informações importantes sobre os estilos extremos de personalidade.

Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA): a secreção de cortisol pelo córtex adrenal é controlada pelo hormônio adrenocorticotrófico secretado pela hipófise; este, por sua vez, é secretado pelo hipotálamo no sistema porta-hipofisário.

Eletroconvulsoterapia (ECT): um tratamento com alta eficácia para depressão grave e, provavelmente, para mania. Antes da introdução da ECT nos anos 1930, a indução de convulsões para tratar psicose era realizada quimicamente. O uso do choque elétrico foi, e de alguma forma ainda é, controverso. Atualmente, é extremamente segura quando realizada sob anestesia geral breve com bloqueio neuromuscular, com o objetivo de prevenir lesões musculoesqueléticas. A principal desvantagem da ECT são seus efeitos sobre

a memória, porém algumas queixas são tão exageradas que devem ser vistas como sintomas inexplicáveis.

Endógeno: originário de dentro do corpo.

Esquizofrenia: uma doença crônica recidivante caracterizada por delírios bizarros, alucinações auditivas, pensamento desorganizado e, frequentemente, isolamento social; é diferente do transtorno bipolar pela relativa ausência de extremos de humor e pela pior evolução social.

Estudo clínico randomizado: um ensaio clínico em que pacientes são designados, de forma aleatória, para dois ou mais grupos diferentes de tratamento; os desfechos são comparados com um grupo controle (por exemplo: aqueles recebendo placebo ou o tratamento “padrão-ouro” atual).

Eutímia: intervalo de humor normal entre episódios de depressão ou mania.

Exógeno: originário de fora do corpo (contrário de endógeno).

Farmacocinética: efeitos sobre a ação da droga causados por alterações em sua disponibilidade (ou em seus níveis) – por exemplo, devido a alterações no metabolismo ou na absorção da droga.

Hipomania: caracterizada pela presença de elevação do humor, geralmente causando aumento da energia e da confiança, mas sem comprometer o funcionamento (na realidade, ocorre o contrário – melhora do funcionamento).

Mania: um estado mental de extrema elevação do humor ou irritabilidade que é acompanhada de alterações características do comportamento, com comprometimento do funcionamento pessoal ou social. Pode estar associada a características psicóticas.

Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais, quarta edição (DSM-IV): publicado pela Associação Americana de Psiquiatria, o DSM-IV estabelece critérios simples para o diagnóstico psiquiátrico, permitindo confiança no diagnóstico realizado. Entretanto, esses critérios – e consequentemente as categorias diagnósticas – são arbitrários. Os diagnósticos devem ser pensados como hipóteses diagnósticas (e podem se revelar como falsos), mesmo assim o manual fornece preliminares essenciais no âmbito da psiquiatria científica.

Placebo: comprimidos inertes que são confeccionados para parecerem idênticos a um comparador ativo. Efeitos positivos do placebo são comuns nos estudos clínicos com drogas psicotrópicas. Em outras palavras, grupos de pacientes que receberam placebo apresentaram reduções significativas de sintomas. Esses efeitos ocorrem por vários mecanismos que não estão relacionados ao placebo, como pontuações basais exageradas, regressão para a média e melhora espontânea. Os pequenos efeitos causados diretamente pelo placebo podem ser devidos a uma atribuição positiva de melhora com a suposta ação do comprimido – um mecanismo cognitivo.

Psicose: o termo tradicional para o estado mental caracterizado por delírios e/ou alucinações. A perda de contato com a realidade deixa o paciente com maior probabilidade de ficar vulnerável ou perigoso.

Psicose afetiva: doença mental que apresenta sintomas psicóticos (delírios e alucinações), porém surge na evolução de um transtorno do humor. As características psicóticas são uma expressão da gravidade dos episódios de depressão ou mania e seu conteúdo é fortemente afetado pelo humor.

Ressonância magnética nuclear (funcional) (RMNf): um método baseado na magnetização de moléculas complexas por um forte campo magnético externo. O comportamento dessas moléculas pode ser detectado após um campo de teste ser brevemente ativado. A RMNf é uma variação da RMN com capacidade de detectar alterações no equilíbrio entre hemoglobina oxigenada e desoxigenada no sangue, em determinado local. De forma um pouco paradoxal, o aumento da atividade cerebral resulta em hiperperfusão relativa e maior concentração local de hemoglobina oxigenada.

Retardo psicomotor: evidente lentificação de discurso, atitudes e pensamento que acompanha a depressão grave.

Sintomas extrapiramidais (SEP): os antipsicóticos bloqueiam os receptores de dopamina nos gânglios da base, o que pode causar SEP. Efeitos agudos incluem agitação motora (acatisia), rigidez, lentificação dos movimentos e alteração da marcha. Esses sintomas são semelhantes aos da doença de Parkinson – uma doença degenerativa dos neurônios dopaminérgicos dos gânglios da base. Mais raramente, os antipsicóticos podem causar distonia

aguda – postura anormal frequentemente acompanhada de desvio do olhar conjugado para cima.

Terapia cognitivo-comportamental (TCC): um tratamento psicológico baseado na ideia de que pensamentos conscientes e crenças explícitas podem exacerbar os estados de humor ou ansiedade. A terapia tem como objetivo descobrir e questionar tais pensamentos e crenças e estimular os pacientes a se comportarem de maneira diferente quando eles estão presentes, ou, literalmente, de reestruturar o modo como os pacientes pensam. Ela tem uma forte tradição de medida empírica e mais evidências que a maioria das “conversas terapêuticas” ou aconselhamentos.

Transtorno bipolar NOS: transtorno bipolar não especificado.

Transtorno bipolar tipo I: um diagnóstico que necessita um episódio único de mania. Entretanto, é regra que o paciente que apresenta mania também apresenta depressão maior.

Transtorno bipolar tipo II: um diagnóstico que necessita história de depressão maior e hipomania, mas sem história de mania.

Transtorno unipolar: apresentação com apenas um polo do transtorno do humor. Na prática, esse diagnóstico só deve ser usado para a depressão – transtorno depressivo maior –, já que o DSM-IV define o transtorno bipolar com referência apenas à mania. Entretanto, mania unipolar é extremamente rara.



Introdução

O transtorno bipolar, antigamente conhecido como transtorno maníaco-depressivo, é uma doença conhecida há muito tempo. Médicos gregos descreveram a euforia e a psicose associadas aos estados de mania, e o desespero e as tendências suicidas associados à melancolia, palavra utilizada antigamente para depressão. Entretanto, a grande diferença entre “insanidade maníaco-depressiva” e outras formas maiores de psicose funcional – demência precoce ou esquizofrenia – foi descrita inicialmente por Emil Kraepelin no final do século XIX. Como outros psiquiatras da época, suas observações eram restritas aos pacientes de manicômios. Assim, ele observou os casos mais graves de transtorno afetivo e as manifestações mais extremas da depressão psicótica ou da mania.

Kraepelin não diferenciou pacientes com elevação e depressão do humor daqueles que apresentavam apenas depressão unipolar psicótica. A ênfase na bipolaridade é mais moderna e surgiu a partir dos estudos de Angst e Perris nos anos 1960. A diferenciação proposta por eles entre casos bipolares e unipolares, e que é utilizada atualmente, destaca a presença de mania e elevação do humor como características que definem o transtorno bipolar.

Uma característica central da dicotomia de Kraepelin entre psicose afetiva e esquizofrenia era a diferença que ele observou entre a evolução das duas condições. Ele descreveu a evolução da esquizofrenia como sendo consistente: geralmente ruim com sintomas residuais, perdas cognitivas e isolamento social. Por outro lado, o transtorno bipolar é compatível com recuperação completa, embora se saiba que ela seja a exceção, e não a regra. A evolução e a



Figura 1. Emil Kraepelin (1856-1926) fez a primeira diferenciação entre “insanidade maniaco-depressiva” e outras formas de psicose. Fonte: The Wellcome Library, London.

necessidade de melhorar as condições dos pacientes são os principais motivos para que o tratamento do transtorno bipolar seja instituído.

O transtorno bipolar tem sido uma doença negligenciada, certamente por causa da comparação com a esquizofrenia, embora se acredite que isso tem mudado recentemente. Temos compreendido melhor a prevalência e a neurobiologia do transtorno bipolar à medida que os avanços médicos das últimas duas décadas têm sido aplicados aos transtornos psiquiátricos. O transtorno bipolar não é mais uma doença rara, vista apenas por psiquiatras que trabalham com pacientes psicóticos internados. Afirmações que eram verdade para os casos mais graves da doença podem não ser tão verdadeiras para os casos mais leves. Além disso, o tratamento melhorou à medida que os pesquisadores estudaram o uso de novas classes de medicamentos para a doença e à medida que aumentou o interesse no uso de intervenções psicológicas formais para o transtorno bipolar. Em paralelo a esses avanços essencialmente científicos, tem ocorrido maior valorização da situação dos pacientes com essa doença, especialmente em relação ao impacto sobre suas vidas e às muitas falhas, grandes e pequenas, dos serviços que atendem esses pacientes. A ênfase no autocuidado pelo paciente é mais importante do que para a maioria das outras doenças com que temos experiência. O paciente deve se tornar um especialista na sua própria condição. A necessidade de uma



Figura 2. Jules Angst teve papel importante no entendimento do diagnóstico e da evolução do transtorno bipolar.

colaboração real do paciente e uma relação médico-paciente com educação mútua tem o potencial de ser estendida para muitas áreas da medicina.

Esses avanços relativamente novos prepararam o caminho para uma visão mais unificada da doença em todo o mundo, além de facilitar um acordo para programar a importante agenda de pesquisa para a próxima década. Tivemos o privilégio de participar do desenvolvimento desse consenso e planejamento para estudos futuros.

Este livro fornece um breve resumo da compreensão da doença e estratégias atuais. Esperamos que ele interesse a todos que têm como missão tratar pacientes com transtorno bipolar e defender essa causa. Isso inclui médicos de atendimento primário com interesse nesse transtorno, psiquiatras, terapeutas, enfermeiros e estudantes de medicina, todos os quais podem oferecer ajuda para os pacientes sob seus cuidados.

Finalmente, esperamos que os pacientes e seus familiares também possam usar este livro. Eles podem fornecer um estímulo importante para a melhora do atendimento médico, desafiando o seu médico a manter-se atualizado e alerta aos novos avanços. Esperamos também que eles possam participar de forma entusiasmada das pesquisas sobre a natureza e as causas do transtorno bipolar e dos estudos clínicos que possam melhorar o seu tratamento.

Definições: diagnóstico e comorbidades

A última contribuição dos investigadores do século XX foi formalizar os critérios pelos quais os diagnósticos psiquiátricos são baseados. O *Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais*, quarta edição (DSM-IV), o qual inclui as últimas revisões desses critérios, fornece critérios claros e explícitos para o diagnóstico do transtorno bipolar. Esses diagnósticos às vezes são criticados pela falta de validade. Na realidade, a força desses diagnósticos está exatamente em sua confiabilidade, a qual permite que, quando descrevemos um transtorno bipolar, seguramente estamos descrevendo algo que outros também podem reconhecer em sua prática clínica.

Diagnosticar é uma atividade fundamental para os médicos. Esse ato implica o uso de um modelo médico. Acreditamos que o modelo médico é útil para o diagnóstico do transtorno bipolar – na realidade, não conseguimos enxergar uma alternativa viável ou confiável. Entretanto, por um modelo médico, entenda-se uma disciplina científica única e não apenas confiar exclusivamente em medicamentos. Esse ponto é importante e vamos retomá-lo no Capítulo 4.

MANIA

O diagnóstico de mania depende do reconhecimento de sintomas-chave (Tabela 1.1), os quais devem estar presentes por pelo menos uma semana

ou devem ter causado internação hospitalar. Os sintomas de mania causam comprometimento importante da capacidade de funcionamento normal; esse é um critério adicional que define a mania na ausência de internação hospitalar. A mania tem intensidade variável que vai de sintomas psicóticos importantes até um estado de elevação discreta de humor acompanhado por prejuízo importante da crítica.

Os estados de mania devem sempre ser valorizados, pelo potencial que os pacientes têm de causar danos físicos irreparáveis a eles próprios ao assumirem riscos, especialmente ao dirigir, ou prejuízos sociais, causados por imprudência, gastos excessivos ou liberação dos impulsos sexuais. É essencial reconhecer esse transtorno e iniciar o tratamento o mais breve possível.

Características psicóticas são relativamente comuns na mania e, segundo a maioria dos estudos, são observadas em aproximadamente 50% dos casos. A psicose frequentemente se manifesta com delírios compatíveis com o humor: eles são geralmente grandiosos, refletindo a elevação do humor, e podem, por exemplo, superestimar as qualidades pessoais do paciente, quanto à sua atratividade, capacidade e poder. Alguns pacientes com mania apresentam sintomas psicóticos não compatíveis com o humor – delírios e alucinações semelhantes às observadas na esquizofrenia. Todas as características da esquizofrenia podem coexistir nos pacientes com mania. O diagnóstico de transtorno bipolar se confirma quando os sintomas psicóticos se resolverem com a melhora do humor; esta, então, deve ser considerada uma psicose afetiva. O DSM-IV define o transtorno esquizoafetivo como uma condição em que os pacientes apresentam episódios que preenchem todos os critérios para mania ou depressão, associada à psicose, apresentando persistência dos sintomas psicóticos após a resolução do estado de humor alterado. Outros sistemas de classificação utilizam o termo “esquizoafetivo” para descrever estados que incluem uma combinação das duas síndromes conhecidas.

O transtorno bipolar tipo I é diagnosticado pela presença de mania isoladamente, de acordo com o DSM-IV, embora frequentemente exista história de depressão e certamente um risco de depressão no futuro. Entretanto, não é possível prever a evolução da doença em um paciente específico.

Tabela 1.1**CrITÉRIOS DSM-IV para mania (mania define o transtorno bipolar tipo I)**

Os sintomas principais devem estar presentes por pelo menos uma semana e/ou haver necessidade de internação hospitalar.

1. Um período persistente de humor anormalmente elevado, irritável, expansivo, com duração de pelo menos uma semana (ou qualquer duração se houver necessidade de hospitalização).
2. Durante o período de alteração do humor, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro, se o humor for apenas irritado) estão presentes em grau significativo:
 - a. Autoestima exacerbada ou grandiosidade.
 - b. Diminuição da necessidade de sono (por exemplo: se sente bem após apenas 3 horas de sono).
 - c. Mais falante que o habitual ou pressão para continuar a conversar.
 - d. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão correndo (aceleração de pensamentos).
 - e. Distração (i.e., atenção facilmente perdida com estímulos externos irrelevantes ou pouco importantes).
 - f. Aumento de atividades dirigidas a objetivos (socialmente, no trabalho ou na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora.
 - g. Envolvimento excessivo em atividades prazerosas que têm alto potencial para consequências dolorosas (por exemplo: surtos de compras desenfreadas, liberação dos impulsos sexuais ou investimentos em negócios insensatos).
3. Os sintomas não preenchem critérios para um "episódio misto".
4. A alteração do humor é suficientemente grave para causar prejuízo importante do funcionamento ocupacional, das atividades sociais usuais ou do relacionamento com outras pessoas, ou, ainda, necessitar hospitalização para prevenir dano a si próprio ou a outros, ou presença de características psicóticas.
5. Os sintomas não são causados por efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo: droga de abuso, medicamento ou outro tratamento) ou doença clínica (por exemplo: hipertireoidismo).

HIPOMANIA

A presença de comprometimento funcional distingue a mania da hipomania, de acordo com o DSM-IV. A hipomania não está associada com comprometimento funcional significativo e pode ser vista pelos pacientes como algo desejável. Esse estado precisa durar quatro dias ou mais, de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV.

O estado de hipomania pode ser o princípio de mania no transtorno bipolar tipo I, ou pode ser o único episódio de elevação do humor que um indivíduo apresentará. No primeiro caso, ele é uma indicação para observa-

ção e, geralmente, também uma indicação de tratamento ativo para evitar a mania. A hipomania em um paciente com depressão maior constitui o diagnóstico de transtorno bipolar tipo II.

O transtorno bipolar tipo II está assumindo maior importância por causa de sua alta prevalência. Ele era uma doença subdiagnosticada entre os pacientes com depressão. Infelizmente, a hipomania ainda não é um diagnóstico familiar para muitos clínicos. Os pacientes com hipomania raramente se queixam e, além disso, o termo é frequentemente mal utilizado – com excesso de delicadeza – para descrever a mania. O não reconhecimento da hipomania, com certeza, deixará os clínicos alheios à existência do transtorno bipolar tipo II, que geralmente se apresenta como depressão maior.

ESTADOS MISTOS

A visão clássica da mania enfatiza a euforia, a expansividade e a agitação. Existem, porém, estados de mania que misturam características de mania e depressão. Um risco adicional especial nessa doença é de suicídio, que quase sempre está relacionado aos sintomas depressivos.

O reconhecimento dos estados mistos pode trazer problemas diagnósticos significativos mesmo para os psiquiatras experientes, já que as apresentações são difíceis de ser classificadas em padrões conhecidos. As duas formas mais comuns são: mania e depressão rapidamente alternantes e depressão grave com ausência completa de euforia, porém apresentando períodos instáveis de hostilidade, irritação e paranoia.

DEPRESSÃO MAIOR

A depressão associada ao transtorno bipolar apresenta muitas semelhanças com aquela dos pacientes com outros tipos de depressão. Os critérios diagnósticos do DSM-IV para depressão maior necessitam que cinco ou mais dos sintomas-chave estejam presentes por mais de duas semanas. Como demonstrado na Tabela 1.2, existem muitos sintomas-chave e, assim, muitas formas de ficar deprimido.

Tabela 1.2**Crítérios do DSM-IV para depressão maior**

Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas presentes durante duas semanas e que representam mudanças em relação ao funcionamento prévio; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer. Nota: não incluir sintomas que são certamente decorrentes de doenças clínicas, delírios e alucinações incompatíveis com o humor.

1. Humor deprimido a maior parte do dia, quase todos os dias, como indicado por relato subjetivo (por exemplo: se sente triste ou vazio) ou observação de outros (por exemplo: chorando muito); nota: em crianças e adolescentes, pode ser humor irritado.
2. Diminuição importante do interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, em quase todos os dias (como indicado por relato subjetivo ou observação de outros).
3. Perda significativa de peso sem dieta, ou ganho de peso (por exemplo: mudança de mais de 5% do peso corpóreo em um mês), ou, ainda, redução ou aumento do apetite em quase todos os dias; nas crianças, considerar a incapacidade de ganhar o peso esperado.
4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (notado por outras pessoas; não apenas sentimentos subjetivos de agitação ou de estar mais lento).
6. Cansaço ou perda de energia quase todos os dias
7. Sentimentos de menos-valia ou culpa excessiva ou inapropriada (que pode ser delirante) quase todos os dias (não apenas remorso ou culpa de estar doente).
8. Diminuição da capacidade de pensar ou se concentrar ou indecisão, quase todos os dias (tanto subjetiva como observada por outras pessoas).
9. Pensamentos recorrentes de morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou um plano específico para cometer suicídio.

Em média, algumas características são mais comuns no transtorno bipolar do que no unipolar. Retardo psicomotor acentuado, assim como depressão psicótica, é mais frequente nos pacientes mais jovens e com sintomas atípicos de depressão, como hipersonia. Os pacientes podem descrever perda de energia, motivação e interesse, e podem chegar a sentir como se isso fosse algo físico. Isso pode tornar o reconhecimento de episódios iniciais de depressão mais difíceis no transtorno bipolar do que nos casos unipolares. Os pacientes frequentemente descreverão “não saber” o que eram os episódios. Paradoxalmente, quanto mais subjetivamente aparente for o episódio de depressão leve, mais fáceis serão o reconhecimento e a descrição. Um parente de primeiro grau com depressão bipolar também deve sugerir o diagnóstico de transtorno bipolar em um paciente com depressão maior.

Geralmente, a depressão é a alteração do humor predominante e uma importante causa de comprometimento funcional nos pacientes com transtorno bipolar, além de contribuir para o aumento da mortalidade por suicídio.

TRANSTORNO BIPOLAR MENOR

Os transtornos bipolares tipo I e II são amplamente aceitos como categorias do DSM-IV. Outras manifestações que eram menos aceitas, como manifestações menos intensas de elevação do humor e depressão, acredita-se, atualmente, que mereçam ser consideradas como transtorno bipolar. Transtorno bipolar não especificado é uma categoria do DSM-IV que inclui um dos seguintes sintomas:

- hipomania subliminar recorrente na presença de depressão maior;
- hipomania recorrente (pelo menos dois episódios) na ausência de depressão maior recorrente, com ou sem depressão maior subliminar;
- hipomania subliminar recorrente na ausência de depressão maior, com ou sem depressão maior subliminar.

Nesse caso, o número de sintomas necessários para determinar a presença de hipomania subliminar é reduzido para dois, a partir da necessidade de três para hipomania no DSM-IV (ou quatro se o humor é apenas irritado), com o objetivo de manter as características centrais da hipomania na definição subliminar.

Esses estados são importantes, já que eles podem ser precursores das síndromes maiores, além de oferecerem dicas para a etiologia, especialmente a hereditariedade. Os pacientes com esses sintomas também estão procurando mais atendimento médico. É um desafio para os psiquiatras que seus diagnósticos principais, como o transtorno bipolar tipo I, não apresentem limites qualitativos para os estados mais leves. Tradicionalmente, a medicina está mais habituada com as doenças que se comportam como infecções agudas.

CICLAGEM RÁPIDA

A presença de quatro ou mais episódios de mania, hipomania, estados mistos ou depressão nos últimos 12 meses é descrita como ciclagem rápida.

Essa definição inclui pacientes que apresentam remissão entre esses episódios e aqueles em que o ciclo é contínuo (ou alterna continuamente) de uma polaridade para a outra, sem eutímia. O risco em toda a vida de ciclagem rápida é de aproximadamente 16%; ela persiste indefinidamente em poucos pacientes.

A ciclagem rápida está fracamente associada com sexo feminino, transtorno bipolar tipo II, hipotireoidismo e menor resposta ao lítio (especialmente o componente depressivo). Geralmente é de difícil tratamento. A ciclagem rápida pode ser precedida pela exposição aos antidepressivos e pode piorar com o uso de antidepressivos, mas não há evidências de relação causal. Os pacientes raramente apresentam ciclagem rápida sustentada por períodos maiores que dois anos. No entanto, história de ciclagem rápida parece ser marcador de alta probabilidade de recidiva.

Nenhum tratamento se mostrou melhor que o placebo para o controle da ciclagem rápida em pacientes com transtorno bipolar tipo I.

COMORBIDADES

Pacientes com transtorno bipolar frequentemente apresentam critérios para outros diagnósticos psiquiátricos, sendo mais importantes os transtornos relacionados à ansiedade e ao abuso de substâncias. Esses transtornos ocorrem com maior frequência do que aquela observada na população geral.

Transtorno de ansiedade. Até 93% dos pacientes com transtorno bipolar tipo I podem apresentar transtorno de ansiedade em algum momento da vida. Isso é tão característico que os sintomas de ansiedade podem ser vistos como parte do fenótipo bipolar. Os transtornos de ansiedade encontrados nos pacientes com transtorno bipolar incluem, em ordem decrescente de prevalência: pânico, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno obsessivo-compulsivo.

Às vezes, os sintomas ou síndromes de ansiedade são os primeiros sintomas que o paciente apresenta e eles podem ser os mais persistentes e importantes. Eles são mais marcantes entre os episódios agudos e na depressão bipolar, embora muitos pacientes descrevam a ansiedade com um componente de

seus episódios de mania, especialmente como um pródromo. Na realidade, os sintomas de ansiedade podem, eventualmente, ser os determinantes principais da evolução clínica. A associação com transtorno de ansiedade está relacionada a início mais precoce, menores intervalos sem sintomas, maior abuso de substâncias e maior frequência de tentativas de suicídios.

Abuso de substâncias também é uma associação comum e clinicamente significativa nos transtornos bipolar tipos I e II. Ocorre, em parte, pelo potencial das drogas de abuso em aliviar a ansiedade e elevar o humor. Avaliação adequada e o tratamento eficaz dos abusos de álcool e substâncias são importantes, já que podem melhorar a aderência terapêutica e a evolução clínica.

Comportamento compulsivo também pode estar relacionado ao abuso de substâncias e à superalimentação. A obesidade é um problema importante na América do Norte e está aumentando em outras partes do mundo. Os pacientes com transtorno bipolar parecem estar particularmente propensos à obesidade. É interessante assinalar que parece haver uma compensação entre o abuso de álcool e a obesidade, e um grande estudo canadense observou que as taxas de cada um estiveram inversamente correlacionadas.

Transtornos do “controle do impulso” são geralmente encontrados nas pesquisas epidemiológicas com pacientes com transtorno bipolar. Eles incluem o transtorno de hiperatividade/déficit de atenção, o transtorno explosivo intermitente e o transtorno de conduta. As taxas de associação no transtorno bipolar tipo I são de aproximadamente 40% para cada transtorno. O significado clínico e as implicações para o tratamento das desordens, geralmente diagnosticados na infância, não estão estabelecidos para os adultos.

PSICOSE INDUZIDA POR DROGAS

A psicose induzida por drogas (conforme definição do DSM-IV) deve desaparecer com a depuração da droga agressora ou ser um fenômeno transitório durante a abstinência da droga. Esse é um diagnóstico bem restrito. Infelizmente, o termo frequentemente tem sido utilizado na prática clínica quando a mania está associada com o uso de alguma droga estimulante. Se o estado de mania for sustentado, o diagnóstico de “psicose induzida por drogas” pro-

vavelmente está incorreto. Nesses casos, mesmo quando uma droga estimulante parece ter desencadeado a mania, o diagnóstico de transtorno bipolar provavelmente é mais adequado.

Medicamentos prescritos, mais frequentemente a levodopa e os corticoides, também estão associados com mania secundária. Doenças da tireoide, esclerose múltipla, infecção pelo HIV ou qualquer lesão envolvendo as áreas cortical e subcortical também podem causar mania secundária e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Um diagnóstico clínico subjacente é mais provável nos pacientes mais idosos ou com início tardio da alteração do humor.

Mania induzida por antidepressivos apresenta relação causal entre o uso da medicação e a ocorrência de mania. A relação causal presumida com os antidepressivos é difícil de comprovar, já que uma evolução irregular, com altos e baixos, é típica do transtorno bipolar e quase todos os pacientes já utilizaram medicamentos antidepressivos. Os antidepressivos podem desencadear mania e hipomania. Esse assunto será mais discutido no Capítulo 6, que aborda tratamentos breves, mas ele é um problema para o diagnóstico. No DSM-IV, mania ou hipomania induzida por antidepressivos não é considerada um diagnóstico de transtorno bipolar. O diagnóstico pode, certamente, ser realizado se o paciente apresentou um episódio de mania enquanto não estava utilizando medicamentos – mas quais pacientes ciclam para mania ou hipomania apenas quando recebem antidepressivos? O DSM-IV exclui o diagnóstico de transtorno bipolar tipo I ou II quando os episódios são atribuídos ao tratamento antidepressivo, porém ele deixa aberto o termo transtorno bipolar não especificado. Entretanto, esse assunto deve ser revisado na quinta edição do DSM, reconhecendo também o diagnóstico de transtorno bipolar nesses pacientes. Independentemente dos rótulos, a abordagem dos pacientes que apresentaram mania durante o tratamento deve seguir os princípios descritos para os pacientes com transtorno bipolar que preenchem os critérios do DSM-IV.

TRANSTORNO DE PERSONALIDADE

No DSM-IV, o transtorno de personalidade pode ser um diagnóstico psiquiátrico do “eixo II” acompanhando qualquer um do “eixo I” (eixos I e II estão

definidos no glossário). Assim, um diagnóstico de transtorno bipolar tipo I pode ser realizado em qualquer indivíduo com transtorno de personalidade. No entanto, os distúrbios de comportamento de indivíduos jovens com elevação do humor oferecem um desafio particular. Se eles forem interpretados como devidos ao transtorno de personalidade, e não devidos a uma doença, o “transtorno de personalidade” pode esconder do clínico o diagnóstico de transtorno bipolar. Não diagnosticar o transtorno bipolar é mais prejudicial ao paciente do que “perder” o transtorno de personalidade.

O transtorno de personalidade *borderline* é definido por critérios que incluem “mudanças de humor”, lesões autoinflingidas e dificuldades de relacionamento, mas há necessidade de que o início desses sintomas, como características constantes, ocorra antes dos 18 anos de idade. O diagnóstico de transtorno de personalidade obviamente não pode ser feito pela avaliação do comportamento durante as fases agudas da doença bipolar. A possível sobreposição entre os sintomas *borderline*, o espectro bipolar e o transtorno bipolar com ciclagem ultrarrápida ainda é incerta.

Medidas de personalidade bem validadas, mas puramente descritivas, não permitem o diagnóstico pelo DSM-IV. No entanto, essas escalas sugerem uma marca de personalidade que, de alguma forma, difere esses pacientes da população geral. No inventário NEO dos cinco fatores de personalidade, os indivíduos com transtorno bipolar apresentam, em média, pontuações significativamente mais altas para o neuroticismo e abertura à experiência (*openness*) e pontuações significativamente menores para extroversão, socialização e realização, em comparação com a população geral. Entre os pacientes com transtorno do humor, as pontuações mais altas para o item de abertura às experiências diferenciam o transtorno bipolar do unipolar.

O diagnóstico estabelece o cenário para questões importantes: o que são esses transtornos do humor? Por que indivíduos desenvolvem estados de humor anormais e o que devemos tentar fazer?

Pontos-chave – Definições: diagnóstico e comorbidades

- ▶ O DSM-IV fornece o melhor caminho para o diagnóstico dos transtornos bipolares.
- ▶ Mania define o transtorno bipolar tipo I.
- ▶ O transtorno bipolar tipo II é definido por hipomania, que não está associada a comprometimento funcional significativo, e depressão maior.
- ▶ Depressão maior é semelhante nos pacientes com transtorno unipolar ou bipolar, embora psicose, retardo motor e características atípicas sugiram o diagnóstico de transtorno bipolar, assim como a presença de um parente de primeiro grau com transtorno bipolar.
- ▶ Suicídio é um importante risco por toda a vida nos pacientes com transtorno bipolar.
- ▶ Elevações do humor breves e menos intensas também são descritas em pacientes com depressão e, atualmente, estão ampliando o nosso conceito do espectro bipolar.
- ▶ Hipomania ou mania induzida por antidepressivos ou estimulantes geralmente implica o diagnóstico de transtorno bipolar.
- ▶ Ansiedade e abuso de álcool ou substâncias são as comorbidades clínicas significativas mais frequentes que afetam negativamente a evolução.
- ▶ Transtornos de personalidade não podem ser avaliados a partir do comportamento durante os episódios agudos do transtorno bipolar.
- ▶ Medidas puramente descritivas da personalidade podem ser úteis para avaliar o transtorno bipolar e planejar o tratamento.

REFERÊNCIAS IMPORTANTES

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Blader JC, Carlson GA. Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent, and adult inpatients, 1996-2004. *Biol Psychiatry*. 2007;62:107-14.
- Cassidy F, Forest K, Murry E, et al. A factor analysis of the signs and symptoms of mania. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:27-32.
- Goodwin GM. Hypomania – what’s in a name? *Br J Psychiatry*. 2002;181:94-5.
- Kendell RE. Diagnosis and classification of functional psychoses. *Br Med Bull*. 1987;43:499-513.
- McIntyre RS, McElroy SL, Konarski JZ, et al. Substance use disorders and overweight/obesity in bipolar I disorder: preliminary evidence for competing addictions. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1352-7.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:543-52.
- Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, et al. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord*. 2008;10:144-52.
- Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, et al. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry*. 2006;189:20-5.

Etiologia

GENÉTICA

Dizem que, após perguntar o nome, a segunda questão para todos os pacientes novos no Maudsley Hospital (Londres, Inglaterra) nos últimos 60 anos foi “Você tem irmão gêmeo?”. Se você é um gêmeo com qualquer doença, então saber se seu irmão(ã) gêmeo(a) também tem a doença é uma informação fundamental para determinar se a doença é ou não hereditária. Gêmeos idênticos têm 100% dos genes iguais, enquanto gêmeos não idênticos partilham 50% dos genes. Assim, o risco de qualquer doença ou traço hereditário também se expressar no irmão gêmeo é maior nos pares monozigóticos do que nos pares dizigóticos. No caso do transtorno bipolar tipo I grave, o risco é estimado em até 80%; em outras palavras, o transtorno é fortemente hereditário.

O transtorno bipolar, portanto, ocorre em famílias. Além disso, diagnósticos que estão geneticamente relacionados ao transtorno bipolar também apresentam maior frequência nas famílias desses pacientes. Quando o risco da doença nos parentes de primeiro grau de uma caso índice é estudado, observa-se que o risco de transtorno bipolar nas famílias de pacientes com o transtorno é de aproximadamente 6%, enquanto na população geral esse risco é de 0,5%. O risco de psicose (geralmente esquizofrenia) também está aumentado nos parentes de pacientes com esquizofrenia (Figura 2.1). A Figura 2.1 também mostra o achado inesperado de que o risco de depressão unipolar também está aumentado nas famílias de pacientes com esquizofrenia, transtorno bipolar ou transtorno unipolar. Também, parece haver algum aumento do risco de psicose nos pacientes com transtorno bipolar.

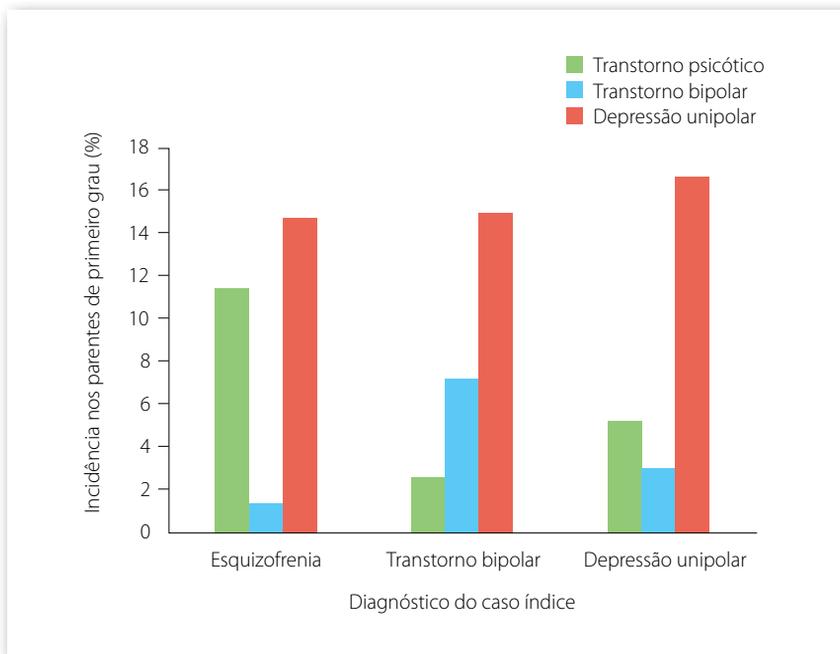


Figura 2.1. Frequências de diferentes diagnósticos nas famílias de pacientes com diferentes casos índices. Um paciente com esquizofrenia terá mais familiares com psicose do que com transtorno bipolar; o contrário é o caso de um paciente com transtorno bipolar. Note o maior risco de depressão maior nos familiares de pacientes com esquizofrenia, transtorno bipolar ou depressão unipolar. Modificado de Gershon ES *et al.*, 1982.

Se imaginarmos que esses diferentes diagnósticos estão fortemente correlacionados com genes individuais ou com grupos de genes, parece que o fenótipo do transtorno bipolar está associado não apenas com os “genes bipolares”, mas também como genes para depressão unipolar (comum nos parentes) e com genes para psicose (com fenótipos psicóticos sendo encontrados em parentes, porém em menor frequência). Pacientes com transtorno esquizoafetivo apresentam maior número de parentes com transtorno bipolar e/ou psicose (não apresentado na Figura 2.1), o que seria previsível se tais casos tivessem genes que predispõem a ambos os transtornos.

Isso sugere que o transtorno bipolar seja um fenótipo complexo e que a hereditariedade provavelmente seja determinada por diversos genes funcionalmente relacionados, como ilustrado esquematicamente na Figura 2.2.

Esse também é o caso na maioria das doenças somáticas mais frequentes. A identidade desses genes está sendo estabelecida à medida que mais análises genéticas detalhadas estão sendo aplicadas a maior número de amostras. Não encontramos, e na realidade não esperamos encontrar, em amostras com tamanho razoável, evidências sólidas de herança a partir de um único gene ou genomas sugerindo um único *loci* homogeneamente relacionado ao transtorno bipolar. Em vez disso, a procura deve ser feita por genes com efeitos pequenos, alguns deles podendo contribuir para o risco de depressão, enquanto outros podendo contribuir especificamente para o risco de mania ou psicose. Parecem existir associações estatisticamente significativas entre transtorno bipolar e polimorfismos em genes codificando para anquirina G e para as cadeias alfa dos canais de cálcio tipo L.

Esses resultados apenas identificam fatores de vulnerabilidade nas populações e não têm significado prático para diagnósticos individuais. Na realidade, os valores preditivos dos testes para alelos associados ao transtorno bipolar são tão baixos que deixam em dúvida o real valor do teste.

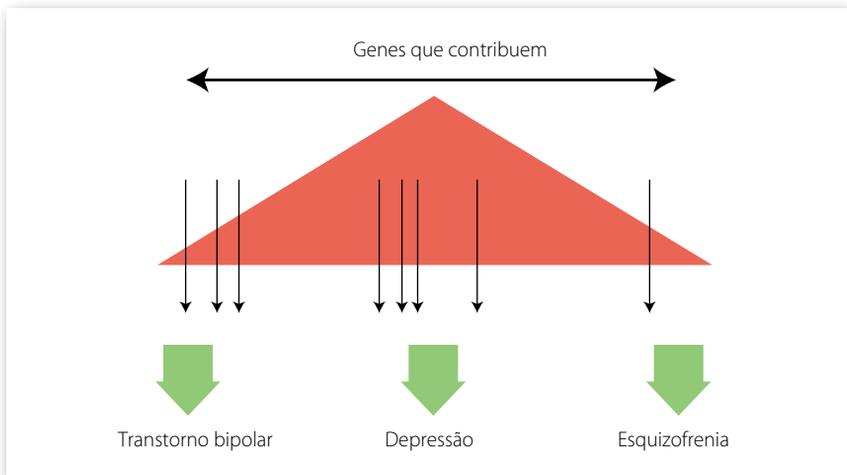


Figura 2.2. Ilustração da herança poligênica do transtorno bipolar. O triângulo vermelho representa um espectro de genes funcionalmente relacionados que, juntos, podem contribuir para uma série de transtornos psiquiátricos (setas verdes). As linhas verticais representam genes polimórficos que podem atuar em um indivíduo causando o transtorno bipolar. O número de genes relevantes e o número de genes necessários para causar a doença ainda são desconhecidos, porém podem ser grandes.

Mania, depressão e esquizofrenia apenas poderão mostrar a variação que eles geralmente apresentam se uma combinação de fatores genéticos estiver envolvida. Atualmente parece claro que os diversos genes envolvidos no aumento do risco para os transtornos psiquiátricos mais comuns deixam bastante espaço para a heterogeneidade. Assim, diversos dos genes inicialmente envolvidos na esquizofrenia também parecem estar relacionados com características psicóticas no transtorno bipolar. É interessante notar que a lista de genes envolvidos até o momento não identificou os receptores de monoamina, nos quais os medicamentos atuais tendem a agir (ver a seguir).

Em vez disso, os genes geralmente codificam proteínas envolvidas na regulação da transcrição de outros genes e na adesão celular. Eles parecem mais instrutores para o desenvolvimento do cérebro do que para a função cerebral, como se acreditava. O desafio atual é revelar as funções de genes individuais ou de grupos de genes que agem no desenvolvimento ou em sistemas neurais relevantes para “causar” os fenótipos que chamamos de esquizofrenia ou transtorno bipolar tipo I.

Hereditariedade não é apenas um assunto para os pesquisadores. Ela é importante também para os pacientes com transtorno bipolar e seus familiares. Nos casos mais frequentes, quando a esposa do paciente com transtorno bipolar não apresenta história de transtorno do humor, o risco de os filhos serem acometidos é de aproximadamente 6%. Esse risco pode ser apresentado de forma assustadora, representando um aumento de 12 vezes do risco em relação à população geral (em que o risco é de 0,5%) ou, de forma menos alarmante, como uma chance de 1 em 17 de que a criança apresente o transtorno bipolar. Ambas as formas de expressão são corretas, porém a última é, provavelmente, aquela que passa o que realmente importa ao paciente e à família. Obviamente, outras uniões podem oferecer maiores riscos, especialmente se ambos os pais têm transtorno do humor ou são provenientes de famílias com história de transtorno do humor significativo.

NEUROBIOLOGIA

Afirmar que o transtorno bipolar é fortemente determinado geneticamente é, atualmente, uma declaração verdadeira, porém banal. Sabe-se que os genes

codificam proteínas e que as proteínas formam as enzimas, os receptores e os sinais intracelulares promovidos pela ativação dos receptores em que agem os neurotransmissores cerebrais. Os genes também controlam o crescimento e o desenvolvimento neuronal. O ambiente pode agir no sistema nervoso em desenvolvimento e pode modificar ou fixar as versões de genes ativos no desenvolvimento. Assim, existem inúmeros modos pelos quais a variação genética pode impactar sobre um sistema nervoso maduro.

Nos casos do transtorno bipolar, diferente da esquizofrenia, há pouca evidência da presença de um fator desencadeador ambiental ou de um defeito no desenvolvimento do sistema nervoso central. A maioria das crianças que desenvolverão transtorno bipolar chega à idade adulta sem apresentar alterações óbvias no desenvolvimento, comportamento ou temperamento. No entanto, ainda é cedo para afirmar que não existe nenhuma variação comportamental mensurável associada ao transtorno bipolar; atualmente essa é uma área de investigação (ver a seguir).

É suposto que a maioria das doenças mentais tem um fator desencadeador. Por exemplo, a maioria dos casos de depressão é precedida por eventos da vida. Isso também é verdade para o primeiro episódio de psicose na esquizofrenia, porém com menor frequência. Embora menos estudada, o início da mania também pode estar fracamente associado com um ou mais eventos da vida, embora eventos não claramente “negativos”. Porém, como eventos da vida são comuns em indivíduos jovens e o transtorno bipolar se inicia em idade jovem, é difícil estabelecer a especificidade dessa relação. Um fator desencadeador pode, às vezes, iniciar um episódio, mas nunca é o suficiente para causar mania na ausência de um fenótipo vulnerável. Os fatores desencadeadores têm a mesma relação com as causas do transtorno bipolar grave, como uma faísca tem com a pólvora. O achado persistente de disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) no transtorno do humor pode, eventualmente, explicar como os estressores “sociais” podem ser representados como construtores fisiológicos.

Como os estados agudos de distúrbio do humor se desenvolvem sobre um fundo de eutímia ainda é incerto. Muitos estudos descreveram alterações biológicas na depressão e, com menos frequência, na mania, mas os achados apenas se somam a uma teoria coerente. Estados agudos de mania e depres-

são produzem alterações significativas na fisiologia e no comportamento, assim, não é surpresa que, nesses casos, muitos sistemas se encontrem alterados em algum grau. Infelizmente, tais alterações podem ser um epifenômeno. É mais interessante quando é encontrada alguma alteração biológica que caracteriza a condição de eutimia e fornece uma base para a compreensão da vulnerabilidade para a recidiva, que caracteriza esse transtorno.

PSICOFARMACOLOGIA

A melhor compreensão da neurobiologia dos estados de mania e depressão pode fornecer sistemas candidatos para serem investigados sobre os possíveis efeitos genéticos. As melhores pistas sobre a etiologia são provenientes dos efeitos tóxicos de estimulantes e da descoberta casual de medicamentos que parecem eficazes no tratamento de sintomas psiquiátricos comuns.

Mania. Existem diversas semelhanças entre os estados de mania e as alterações que ocorrem em voluntários que recebem doses estimulantes de anfetaminas. Em ambos os casos, ocorrem elevação do humor, aumento da energia e redução da necessidade de dormir. Assim, é curioso que a “hipótese dopaminérgica” esteja usualmente associada à esquizofrenia, dependendo de como ela atua sobre os efeitos psicomiméticos menos comuns da anfetamina. A anfetamina provoca um estado mais semelhante à mania do que à esquizofrenia. Ela causa liberação excessiva de monoaminas, especialmente a dopamina, como mecanismo central, o que, possivelmente, fundamenta a psicopatologia da mania. Estudos dos metabólitos transmissores no líquido cefalorraquidiano apoiam a ideia de aumento do volume de neurotransmissores na mania.

O papel importante da atividade excessiva da dopamina na mania é apoiado pela evidência, hoje convincente, de que os antipsicóticos atípicos, todos os quais ocupam os receptores D_2 de dopamina, são antimaniacos eficazes (ver Capítulo 6). Além disso, a depleção de substratos para a síntese da dopamina (os aminoácidos tirosina e fenilalanina) atenua os efeitos da anfetamina em animais e humanos, e também é antimania. Alguns aspectos do desempenho cognitivo dos indivíduos com mania, como o aumento da distração ao

realizar tarefas que necessitam atenção, também podem estar relacionados ao excesso de dopamina. A neuroanatomia envolvida está nas conexões existentes entre o estriado e o córtex frontal, e possivelmente as projeções diretas dos neurônios dopaminérgicos para o córtex frontal (Figura 2.3).

Entretanto, a dopamina não oferece uma explicação completa para a mania. A mania também é tratada com lítio e a recidiva pode ser desencadeada pela retirada do lítio. A farmacologia do lítio influencia a dopamina apenas indiretamente. Há muito se sabe que o glutamato é o neurotransmissor excitatório predominante no sistema nervoso central. Alguns relatos associaram o aumento de glutamato no cérebro com a mania aguda.

Depressão. Os conhecimentos atuais sobre a depressão foram fortemente influenciados pela nossa compreensão da função serotoninérgica no cérebro. Quando a disponibilidade do triptofano – um substrato da serotonina – está reduzida por causa do carregamento com outros aminoácidos, ocorre recidiva dos sintomas depressivos nos indivíduos recuperados com depressão

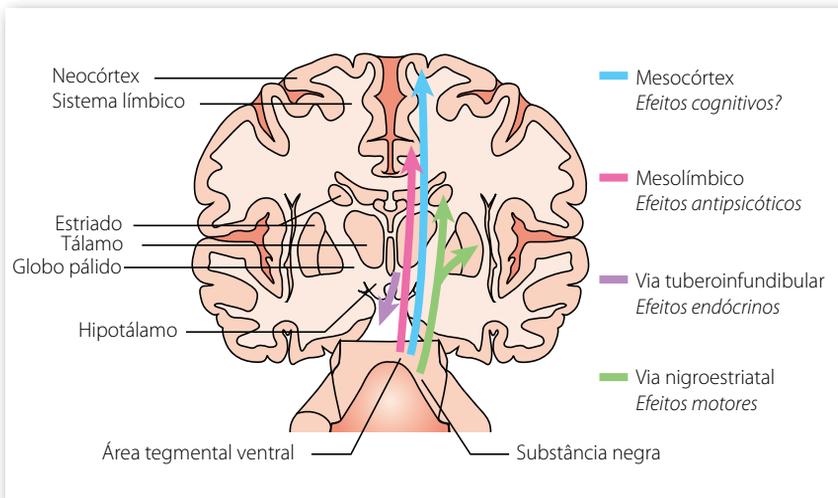


Figura 2.3. As conexões entre o estriado e o córtex frontal, e possivelmente as projeções diretas dos neurônios dopaminérgicos para o córtex frontal, podem ser importantes para o papel da dopamina na atenção e recompensa. O globo pálido está relacionado com a atividade motora, e as projeções para a hipófise exercem controle inibitório sobre a liberação de prolactina.

unipolar recorrente. Tais observações sugerem uma forte ligação direta entre a função da serotonina no cérebro e o risco de depressão nos indivíduos vulneráveis. Por outro lado, fracassaram os esforços para demonstrar a recidiva dos sintomas após a depleção do triptofano nos pacientes com transtorno bipolar tipo I. Assim, ainda é incerto se a serotonina tem papel semelhante na biologia da depressão bipolar como tem na depressão unipolar. Ela poderia, e provavelmente ainda pode, fornecer uma via para o tratamento, já que os inibidores da receptação de serotonina parecem eficazes na depressão bipolar.

A norepinefrina (noradrenalina) compete com a serotonina pela atenção dos neurocientistas que estudam a depressão. A depleção de norepinefrina também pode causar depressão em algumas situações. Pacientes que se recuperaram de episódios agudos de mania ou depressão apresentam um padrão de déficit cognitivo compatível com déficit noradrenérgico. É possível que algumas projeções noradrenérgicas estejam comprometidas por episódios repetidos de depressão maior e/ou mania, resultando em aumento do risco de depressão e em déficit permanente da atenção.

Psicopatologia e neurociência. O interesse na neurobiologia das emoções aumentou nos últimos anos. Atualmente é possível estudar o comportamento e as bases neurais para as emoções em humanos utilizando testes apropriados para a influência emocional sobre a atenção, percepção e memória. Exames de imagem, especialmente a maior disponibilidade da ressonância magnética nuclear funcional (RMNf), tornou a localização do processo neuronal subjacente relativamente rotineira. Esses métodos estão sendo utilizados em muitos centros para estudar o transtorno bipolar. Já está certo que a influência emocional que está evidente nos sintomas de depressão ou mania reflete-se nas tendências de processamento que são evidenciadas quando os indivíduos veem diferentes expressões faciais ou fazem escolhas emocionais. O próximo passo é aplicar tais testes em indivíduos adequadamente escolhidos antes de desenvolverem o transtorno bipolar para determinar que tais tendências já existam antes mesmo do primeiro episódio da doença e, assim, constituem o substrato do risco para desenvolver a condição.

Essa abordagem é interessante, já que fornece uma descrição do processo neuronal subjacente, que é translacional por natureza. Em outras palavras, ela tem o potencial para guiar o desenvolvimento de medicamentos ou de

tratamentos psicológicos que possam prevenir o desenvolvimento de novos episódios da doença.

FUNÇÃO ENDÓCRINA

Há uma persistente, mas não completamente consistente, alteração da função endócrina nos transtornos de humor, incluindo o transtorno bipolar. Observa-se aumento da liberação de cortisol na depressão e na mania grave, que tende a normalizar-se na recuperação. O significado desse fenômeno ainda é desconhecido. O eixo HHA pode ser testado pela medida da secreção de cortisol após a administração do glicocorticoide dexametasona (o teste de supressão do cortisol com dexametasona). A liberação de cortisol é suprimida por *feedback* inibitório do hipotálamo mediado pelo receptor de glicocorticoide. A falta de supressão do cortisol ocorre em estados anormais, como a doença de Cushing, e implica *feedback* reduzido e/ou aumento do estímulo central para a sua liberação. O teste de supressão do cortisol com dexametasona demonstrou alta sensibilidade e especificidade para depressão grave, em comparação com indivíduos normais, nos estudos iniciais, porém ele é menos útil para diferenciar entre grupos diferentes de pacientes. Na depressão maior, parece ocorrer hipertrofia das glândulas adrenais, com um aumento mensurável de tamanho pela RMN e resposta exacerbada a uma dose fixa de corticotropina. Assim como a hipercortisolemia, as alterações da RMN são reversíveis com a melhora do paciente. Porém, comprometimento parcial do *feedback* do glicocorticoide também já foi descrito em parentes de pacientes com depressão, sem transtorno do humor, e em pacientes com transtorno bipolar em eutimia.

Os estudos iniciais sobre a influência do estresse sobre a resposta a esteroides em animais adultos e, portanto, sobre o eixo HHA fornecem uma potencial ligação entre experiências adversas e transtorno do humor subsequente. No caso específico do transtorno bipolar, tais experiências parecem não causar doenças em adultos, mas parecem piorar a evolução.

No transtorno bipolar, não está claro se o cortisol endógeno realmente contribui para o quadro clínico da depressão e da mania por ação direta cerebral ou se ele faz, pelo menos em parte, por meio do modelo postulado de estresse-diástese. A administração de cortisol certamente está associada

com sintomas afetivos. Doses altas podem precipitar euforia, e nos pacientes com transtorno bipolar tipo I, a síndrome completa de mania. O tratamento em longo prazo ou o excesso crônico de secreção de cortisol podem produzir sintomas depressivos, como na doença de Cushing. Se a “toxicidade por cortisol” realmente contribuir para os transtornos de humor, antagonizar as ações do cortisol pode ter efeitos psicotrópicos importantes; evidências sólidas ainda são aguardadas.

Embora os esteroides sejam medidos no compartimento extracelular, as ações principais acontecem nos receptores intracelulares. É surpreendente que a hipercortisolemia do transtorno de humor não esteja associada com as alterações metabólicas observadas na doença de Cushing. Isso é intrigante, a menos que o transporte de esteroides através da membrana plasmática esteja alterado no transtorno do humor. A partir dessa hipótese, surge uma ideia nova e interessante de que os níveis extracelulares de cortisol podem coexistir ou mesmo ser provocados por níveis intracelulares localizados reduzidos de cortisol.

OUTRAS ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS

Disfunção tireoidiana. O hipertireoidismo é caracterizado por aumento da ansiedade e labilidade emocional, podendo até se apresentar como hipomania ou mania. O hipotireoidismo é classicamente associado à demência reversível, embora características depressivas também possam ser proeminentes. Considerando que as disfunções tireoidianas frequentemente perturbam a psique, os transtornos psiquiátricos podem ter associações recíprocas com as disfunções tireoidianas. Alterações do eixo tireoidiano no transtorno bipolar têm sido descritas com frequência. Entretanto, infelizmente, existe um fator confusional específico – o uso do lítio. O lítio interfere na ação periférica da tireotropina na tireoide, tendendo a aumentar os níveis sanguíneos de tireotropina e a reduzir os níveis de hormônio tireoidiano. Além disso, o hipotireoidismo leve parece estar associado com a ciclagem rápida, e a resposta da tireotropina ao hormônio liberador de tireotropina está reduzida em alguns pacientes com depressão. Ainda, os hormônios tireoidianos têm sido utilizados no tratamento da ciclagem rápida e da depressão refratária. Existem também evidências de que a tiroxina possui interações importantes

com os sistemas neurotransmissores cerebrais; se essas alterações estiverem presentes no transtorno do humor – norepinefrina pode ser uma candidata –, então a hipótese para essas associações clínicas frequentemente negligenciadas pode ser muito interessante.

Alterações na insulina. Aumento dos níveis de insulina e vulnerabilidade para a resistência à insulina também têm sido associados ao transtorno bipolar. Elas podem ser responsáveis pelas maiores taxas de obesidade, diabetes tipo 2 e síndrome do ovário policístico relatados nos pacientes com transtorno bipolar. O quanto a vulnerabilidade à resistência insulínica é um fator de risco para transtorno bipolar, uma consequência dos tratamentos ou apenas reflexo do estilo de vida, ainda precisa ser esclarecido.

RITMOS BIOLÓGICOS E DISTÚRBIOS DO SONO

A sazonalidade e a ciclicidade do transtorno bipolar sugerem que o ciclo sono-vigília pode ter um papel importante em sua fisiopatologia. Pacientes com depressão grave podem responder à privação do sono com elevação transitória do humor. Os distúrbios do sono estão associados com processos que desencadeiam o início da mania e podem contribuir com eles. É uma hipótese factível que os distúrbios do sono sejam uma via final comum em que diversos estressores podem atuar para desencadear episódios de transtorno do humor nos pacientes com transtorno bipolar tipo I.

NEUROPATOLOGIA FUNCIONAL

A neuropatologia das doenças cerebrais é geralmente caracterizada pelo aparecimento de proteínas anormais. Este pode ser a primeira assinatura molecular do transtorno, como as placas na doença de Alzheimer. Os transtornos psiquiátricos geralmente não têm alteração anatomopatológica detectável à inspeção microscópica. Isso levou à denominação, talvez sem tato, de transtorno psiquiátrico, como se fosse utilizado o termo cemitério para os patologistas. Algumas objeções a uma abordagem médica para a psiquiatria ainda são consequência dessa falha aparente.

Os métodos para quantificação do número de células e da conexão sináptica melhoraram nos últimos anos, levando à descoberta de que certas áreas do córtex límbico são realmente anormais nos pacientes com transtorno do humor. A redução do número de células parece ser mais importante na população celular glial, porém as alterações associadas na densidade sináptica claramente envolvem os neurônios. Embora a alteração seja quantitativa e não qualitativa, ela pode constituir a base para os sintomas sutis, porém frequentes, do transtorno de humor e pode explicar a tendência para a recidiva. Ainda é necessário cuidado, já que podem existir outras explicações. Entretanto, uma neuropatologia funcional ou mesmo sináptica é uma explicação plausível e unificada para muito do que é observado clinicamente.

NEUROIMAGEM

A neuroimagem acrescentou pouca coisa para o diagnóstico e o tratamento do transtorno bipolar. Porém, como indicado previamente, os exames de imagem transformaram a neurociência cognitiva e nosso entendimento da psicopatologia na última década. Com a melhora das técnicas, provavelmente os exames de imagem contribuirão muito mais para a compreensão das estruturas anormais e da conexão nos cérebros dos indivíduos com transtorno bipolar. A hipótese principal é de que a rede neuronal que regula o processamento emocional no cérebro é, de alguma forma, vulnerável à descompensação aguda – os episódios que vemos na prática clínica. Essa vulnerabilidade provavelmente é expressa por conexões anormais, as quais potencialmente podem ser detectadas utilizando-se métodos sensíveis como a imagem por tensores de difusão, a tomografia por emissão de pósitrons ou a espectroscopia. Além disso, episódios repetidos da doença podem causar lesões adicionais a essas redes, e esse aumento da lesão pode torná-la detectável aos exames de imagem. Evidências preliminares apontam que a densidade da massa cinzenta está gravemente comprometida por episódios recorrentes. Hoje, as perspectivas de avanços conceituais e práticos reais são mais empolgantes do que foram por muitos anos.

Pontos-chave – Etiologia

- ▶ O transtorno bipolar tipo I é uma condição fortemente hereditária. As evidências atuais sugerem a contribuição de múltiplos genes com efeitos pequenos ou discretos.
- ▶ Diferente da esquizofrenia, há pouca evidência da presença de um fator ambiental ou de um defeito no desenvolvimento neurológico.
- ▶ Estudos familiares demonstraram excesso de depressão unipolar e psicose entre os pacientes bipolares, sugerindo que a hereditariedade poligênica é expressa por diversos fenótipos relacionados.
- ▶ Os genes que até o momento estão envolvidos parecem apresentar efeitos discretos; eles parecem controlar o desenvolvimento cerebral, em vez da neurotransmissão.
- ▶ Os achados genéticos atuais não sustentam um papel clínico para os testes genéticos no transtorno bipolar.
- ▶ A hiperatividade dopaminérgica parece estar diretamente relacionada à neurobiologia dos sintomas de mania.
- ▶ A depressão bipolar, diferente das formas unipolares, não pode ser firmemente relacionada à redução da função da serotonina. A norepinefrina pode estar relacionada à depressão bipolar e podem ocorrer déficits persistentes da atenção sustentada nos pacientes bipolares eutímicos.
- ▶ Cortisol e hormônios tireoidianos têm sido relacionados aos transtornos de humor. Um excesso abrupto de um deles pode causar euforia. Hipercortisolemia crônica pode causar depressão. Alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e da tireoide são frequentemente descritas nos pacientes bipolares eutímicos.
- ▶ O sono está comprometido de forma semelhante na mania e na depressão. Um efeito eufórico direto da privação do sono pode ter papel na evolução do estado de mania.

REFERÊNCIAS IMPORTANTES

- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, et al. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med.* 2008;38:771-85.
- Braff DL, Freedman R. Clinically responsible genetic testing in neuropsychiatric patients: a bridge too far and too soon. *Am J Psychiatry.* 2008;165:952-5.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genome-wide association studies in psychiatry: lessons from early studies of non-psychiatric and psychiatric phenotypes. *Mol Psychiatry.* 2008;13:649-53.
- Cummings JL, Mendez MF. Secondary mania with focal cerebrovascular lesions. *Am J Psychiatry.* 1984;141:1084-7.
- Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39:1157-67.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2007.
- Harrison PJ. The neuropathology of primary mood disorder. *Brain.* 2002;125:1428-49.
- McTavish SF, McPherson MH, Harmer CJ, et al. Antidopaminergic effects of dietary tyrosine depletion in healthy subjects and patients with manic illness. *Br J Psychiatry.* 2001;179:356-60.
- Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, et al. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2007;62:894-900.
- Sklar P, Smoller JW, Fan J, et al. Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2008;13:558-69.
- Tsai SY, Lee HC, Chen CC. Hyperinsulinaemia associated with beta-adrenoceptor antagonists in medicated bipolar patients during manic episode. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:1038-43.
- Tsankova N, Renthal W, Kumar A, et al. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:355-67.
- Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: a metaanalysis. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;96:157-68.
- Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE. Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *Am J Psychiatry.* 1987;144:201-4.

Epidemiologia

O transtorno bipolar tipo I, definido pela ocorrência de mania e geralmente diagnosticado durante internação hospitalar por mania, é uma doença relativamente pouco frequente, com incidência de aproximadamente 1%, em toda a vida, na população geral. A incidência, em toda a vida, do transtorno bipolar tipo II, diagnosticado segundo os critérios do DSM-IV, também é de aproximadamente 1%, e o transtorno bipolar não especificado contribui com mais 2,4%. O total equivale a mais de 5 milhões de adultos nos Estados Unidos e 1 milhão no Reino Unido. Novamente utilizando os critérios do DSM-IV, a depressão unipolar é, de longe, o transtorno de humor mais comum na comunidade, acometendo 16% da amostra do *National Comorbidity Replication* nos Estados Unidos e 21% da amostra de Zurich, demonstrado no lado esquerdo da Figura 3.1.

O diagnóstico do transtorno bipolar tipo II ainda é controverso, por causa dos limites entre a hipomania e o normal, e não por seus limites com a mania. O problema é falsamente simples: é difícil estabelecer a linha entre o paciente que apresentou episódios de exaltação e aquele que não apresentou.

Muitos indivíduos apresentam e descrevem alterações breves do humor que não preenchem os critérios do DSM-IV para hipomania. No entanto, o fenômeno frequentemente está associado a outras comorbidades (por exemplo: depressão, autoagressão deliberada e abuso de substâncias) e, assim, Angst defendeu o uso mais liberal do termo hipomania. Quanto mais liberal for a definição de hipomania, maior será o número de casos incluídos, trazendo casos de depressão maior para o chamado “espectro bipolar”. Essa

expansão do conceito de hipomania aumenta o diagnóstico de transtorno bipolar, como mostrado na Figura 3.1.

A mensagem clínica, já enfatizada no Capítulo 1, é relativamente simples. Além de diagnosticar depressão nos pacientes que procuram médicos do atendimento primário ou psiquiatras, deve-se também questionar os pacientes sobre períodos com excesso de energia, redução da necessidade de sono, aumento do interesse sexual, aumento no comportamento de risco, melhora da capacidade cognitiva e exaltação. Atualmente, uma resposta positiva a esses questionamentos não é uma indicação absoluta para atuar. É, no entanto, uma indicação para observação cuidadosa, especialmente se o paciente estiver em uso de antidepressivos (ver a seguir).

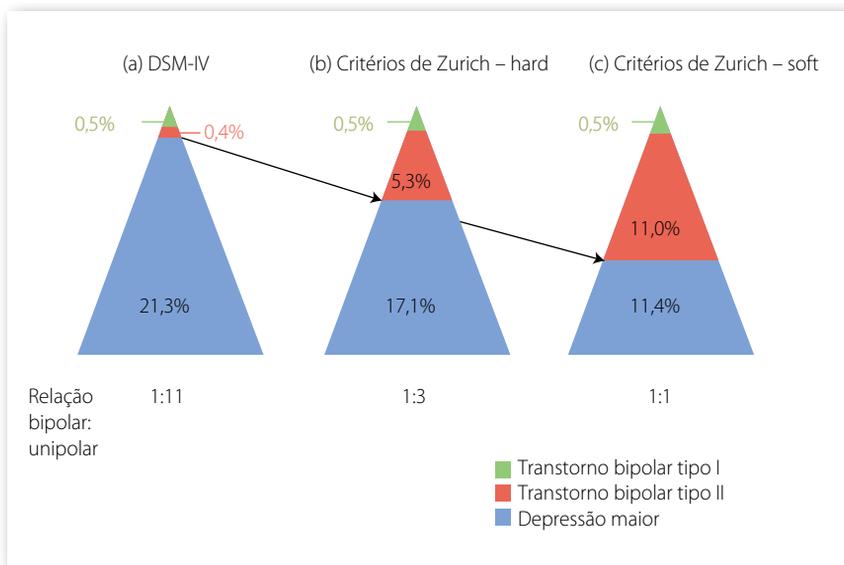


Figura 3.1. A incidência em toda a vida do transtorno bipolar depende da definição do transtorno bipolar tipo II. (a) Utilizando os critérios do DSM-IV, a incidência em toda a vida do transtorno bipolar tipos I e II é de aproximadamente 1% cada. A depressão maior é muito mais frequente com essa definição. Se o diagnóstico de transtorno bipolar tipo II for mais liberal, o número de pacientes com depressão maior que serão reclassificados como transtorno bipolar tipo II será alto. (b) e (c) mostram o aumento da porcentagem de pacientes com transtorno bipolar tipo II com as definições mais inclusivas dos critérios de Zurich. Os critérios *hard* incluem as consequências comportamentais dos episódios de hipomania, enquanto os critérios *soft* não as incluem. Dados e critérios de Zurich a partir de Angst *J et al.*, 2003.

IMPORTÂNCIA DA DOENÇA

Os transtornos de humor estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade nos países ocidentais e nos países em desenvolvimento. Isso pode ser observado, principalmente, como um acúmulo na angústia individual. Os transtornos de humor causam incapacidade devido à perda cognitiva causada por eles e impedem que os indivíduos trabalhem por longos períodos. Eles causam absenteísmo, o que é óbvio, porém, além disso, os pacientes com depressão que retornam ao trabalho podem ser improdutivos e contribuir para um problema frequentemente chamado de presenteísmo. O impacto combinado da depressão no trabalho é muito grande e tem atraído, atualmente, o interesse dos grandes empregadores. O transtorno bipolar contribui desproporcionalmente para esse problema.

A morbidade é especialmente alta em virtude de a idade de início ser geralmente baixa. O início da doença é controverso e merece uma discussão mais profunda.

CRIANÇAS E ADULTOS JOVENS

A incidência do transtorno bipolar está relacionada à idade. Embora um primeiro episódio de mania seja observado nos pacientes com mais de 80 anos de idade, o pico de incidência é entre 15 e 25 anos. Qualquer profissional que já tenha trabalhado pelo menos seis meses em um hospital psiquiátrico já viu um jovem ser internado descontroladamente excitado, em estado de mania, para espanto de seus familiares e amigos. Essa é a visão tradicional de como o transtorno bipolar começa.

Atualmente, existe outra visão, a de que é possível fazer o diagnóstico precocemente se instrumentos mais sensíveis forem utilizados e se um fenótipo mais amplo for aceito, reconhecendo características crônicas mistas, especialmente a irritabilidade, como manifestação predominante do transtorno bipolar pré-adolescência. Essa perspectiva está crescendo principalmente a partir da experiência de psiquiatras que trabalham com crianças e adolescentes nos Estados Unidos. Assim, o diagnóstico de transtorno bipolar em crianças jovens está se tornando mais frequente – e controverso. Essa é mais uma

diferença entre a prática médica na América do Norte e a de outras partes do mundo; tendência semelhante ainda não foi descrita em outros países, onde o transtorno bipolar quase nunca é diagnosticado em crianças com menos de 10 anos.

Existem pelo menos dois diferentes modos de interpretar essa diferença. Primeiro, podem existir, na realidade, alterações no desenvolvimento das crianças que são diagnosticadas mais tarde como apresentando transtorno bipolar, e essas alterações podem se manifestar como alterações comportamentais compatíveis com o humor. Avaliando atentamente os detalhes clínicos, o diagnóstico, atualmente, está sendo realizado em crianças mais novas, com até 5 anos de idade. Entretanto, os instrumentos com que esses diagnósticos são feitos são, essencialmente, modificações das escalas de adultos para adaptá-las às “características da mania” em crianças. Claramente, há maior liberdade dos critérios diagnósticos com o objetivo de detectar um equivalente juvenil da manifestação psicopatológica observada nos adultos com transtorno bipolar. Se esse é um procedimento válido, poderá ser determinado com base no seu poder preditivo: quantas crianças detectadas desse modo desenvolverão, realmente, o transtorno bipolar pela definição convencional e – tão importante quanto – quantas não desenvolverão. Ainda é possível que os céticos aleguem que isso é uma inflação do diagnóstico; os mais pessimistas argumentarão que isso pode levar a erro diagnóstico (e erro no tratamento) de mais crianças do que seria satisfatório.

A segunda abordagem é pegar os dados crus e propor que algo está acontecendo nos Estados Unidos que torna os sintomas bipolares mais comuns nas crianças. Uma possível explicação é o uso disseminado de estimulantes para o tratamento da hiperatividade. Os números variam, mas até 10% de algumas populações escolares recebem estimulantes por essa indicação e, como a hiperatividade poderia ser um precursor do transtorno bipolar, é possível que essa exposição a agentes semelhantes à anfetamina possa precipitar o aparecimento precoce do transtorno bipolar, que apareceria de qualquer forma. Alguns dados de clínicas dos Estados Unidos sustentam isso. Outras possibilidades incluem fatores nutricionais e culturais, os quais podem acelerar a tendência de expressão do transtorno do humor em idades mais jovens.

Essa situação representa um dilema para o clínico. Os pais podem estar interessados que seus filhos recebam o diagnóstico de transtorno bipolar precocemente, para que eles possam receber tratamento eficaz mais cedo. No entanto, à medida que tentamos diagnosticar positivamente de acordo com a psicopatologia preditiva, seremos menos confiáveis e mais propensos a iniciarmos tratamentos desnecessários. Acreditamos que esse dilema pode ser gerenciado por uma abordagem sustentada em técnicas de avaliação diagnóstica formais, em vez do uso de escalas ou ferramentas de rastreamento. Também é necessária uma definição menos abrangente de elevação do humor nas crianças antes da puberdade. Em outras palavras, o diagnóstico de mania deve reconhecer a grandiosidade, em vez de apenas a irritabilidade, a qual é muito frequente nas crianças para ser considerada um indicador confiável de mania. Além disso, o estado de mania deve ser episódico, e não crônico. Essas restrições simples tornam o diagnóstico de transtorno bipolar mais sólido, à medida que estudos demonstrarem que crianças e adolescentes que preencham esses critérios tendem a apresentar evolução semelhante à dos adultos com a doença. Estudos sobre o tratamento precoce do transtorno bipolar são extremamente necessários para guiar as práticas médicas nessa área.

Em adolescentes, o diagnóstico do transtorno bipolar tipo I, a partir de um episódio que preenche todos os critérios para mania, é altamente confiável. Porém, na tentativa de compreender melhor o transtorno, os pais e outros familiares podem fazer uma avaliação retrospectiva de problemas anteriores, assumindo que eles já eram manifestações da doença e reclamando que o diagnóstico não foi realizado no momento adequado. Tais problemas não específicos não devem ser relacionados indiscriminadamente ao desenvolvimento específico do transtorno bipolar, já que, se fizermos assim, haverá uma pressão sobre os clínicos que, mesmo aqueles que utilizam técnicas rigorosas, não seriam capazes de suportar.

Ficará claro que esta revisão representa um divisor de águas para o diagnóstico precoce. Os clínicos e os pacientes devem ter esperança de que dados definitivos aparecerão nos próximos anos. Essa é uma área que demanda paciência e cuidado, já que é bastante controversa. Se fizermos o diagnóstico de transtorno bipolar em crianças muito jovens, poderemos oferecer tratamento a partir da extrapolação da experiência com adultos. Podemos inclusive pro-

mover melhor evolução em longo prazo do que seria possível de outra forma. No entanto, existem riscos envolvidos. Se forem utilizados critérios modificados para fazer o diagnóstico, o quanto confiável será esse diagnóstico? Quantas crianças serão tratadas “desnecessariamente” como consequência? Até que ponto são confiáveis os dados para garantir que as abordagens extrapoladas a partir dos adultos são seguras e eficazes nas crianças? A medicina frequentemente envolve escolhas indesejáveis. E essa área não é uma exceção.

Pontos-chave – Epidemiologia

- ▶ A incidência em toda a vida do transtorno bipolar tipo I é de aproximadamente 1%. A incidência em toda a vida do transtorno bipolar tipo II, de acordo com a definição conservadora do DSM-IV, também é de aproximadamente 1%. O transtorno bipolar não especificado do DSM-IV é encontrado em 2,4% dos indivíduos.
- ▶ Um diagnóstico mais liberal de hipomania levará ao aumento das taxas de incidência do transtorno bipolar, incluindo muitos casos que, atualmente, são diagnosticados como depressão maior “unipolar”.
- ▶ Os clínicos devem questionar os pacientes quanto à história pessoal e familiar de elevação do humor ao realizarem o diagnóstico de depressão.
- ▶ Mesmo quando definido conservadoramente, o transtorno bipolar é uma doença importante e prevalente em todo o mundo.
- ▶ O diagnóstico de transtorno bipolar em crianças é controverso. A incidência descrita na América do Norte é muito maior do que aquela no resto do mundo, onde o transtorno raramente é diagnosticado antes dos 10 anos de idade.
- ▶ O diagnóstico é mais confiável quando realizado em crianças e adolescentes que apresentam episódios com grandiosidade/euforia do que naqueles que apresentam instabilidade crônica do humor, com irritabilidade.
- ▶ Instrumentos para rastreamento e escalas de intensidade dos sintomas não substituem a avaliação clínica diagnóstica formal.

REFERÊNCIAS IMPORTANTES

- Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord.* 2000;59(Suppl 1):S5-30.
- Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 1998;50:143-51.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord.* 2003;73:133-46.
- Geller B, Tillman R, Craney JL, et al. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:459-67.
- Harrington R, Myatt T. Is preadolescent mania the same condition as adult mania? A British perspective. *Biol Psychiatry.* 2003;53:961-9.
- Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 1997;170:205-28.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59:530-7.
- Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Annu Rev Clin Psychol.* 2007;3:137-58.
- Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349:1498-504.
- Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349:1436-42.
- ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in the Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord.* 2002;68:203-13.
- Youngstrom EA, Birmaher B, Findling RL. Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. *Bipolar Disord.* 2008;10:194-214.

Perspectiva do paciente

Uma observação consistente e angustiante, frequentemente feita pelos pacientes com transtorno de humor, é de que seus problemas e sofrimento não são levados a sério. Essa não é uma falha exclusiva dos médicos – ela ocorre com a maioria das pessoas que eles encontram.

A depressão, em suas diferentes formas, desde disforia leve e incômoda, que pode durar meses, até episódios incapacitantes com ideações suicidas, é uma condição que poucos que não a sofreram podem realmente dizer que a entendem. A realidade se torna diferente após tais experiências. Por outro lado, a euforia e a excitação da mania, as aparentes infinitas possibilidades, as perspectivas ofuscantes e a excitação de se sentir poderoso, ativo e hipersexual são experiências altamente valorizadas e difíceis de abandonar.

Os fatos descritos nos capítulos anteriores omitem as ricas experiências pessoais em favor de alguns sintomas, diagnósticos e frequências de ocorrências. Embora essa abordagem possa parecer uma negação adicional da realidade do paciente, esse não é o caso, e sim uma abordagem científica, que é fundamental.

PSIQUIATRIA CIENTÍFICA

Os clínicos não desejam diminuir o valor das experiências individuais; nem necessariamente eles não as compreendem e simpatizam com elas (embora, obviamente, isso possa acontecer). Clínicos experientes procuram aquilo que

é comum na forma ou no conteúdo das histórias que os pacientes contam a eles, e não o que é único.

Existe um bom motivo para essa abordagem científica dos transtornos psiquiátricos: ela fornece conhecimento confiável, e não anedotas. Na realidade, tudo que a ciência é, em última análise, é conhecimento confiável. E frequentemente é esse conhecimento que os pacientes procuram em seus médicos em relação à doença – quanto tempo ela durará, se ela voltará, se ela é hereditária e qual o melhor tratamento para ela.

É aconselhável que os médicos não transformem seus pacientes em amigos nem seus amigos em pacientes. Esse lema tradicional diferencia a medicina dos demais conteúdos dos contatos humanos.

O conhecimento científico é confiável porque ele é reducionista. A mania é definida de acordo com uma lista de sintomas – assim se sabe que qualquer um que utiliza esse termo de forma técnica está se referindo à mesma coisa. Também é possível estimar a probabilidade de a mania se desenvolver durante a vida e a prevalência na população e em um serviço. Assim, pode-se levantar hipóteses sobre sua causa (por exemplo: se é ou não genética) e realizar estudos que avaliem os desfechos com diferentes tratamentos. Nos estudos clínicos, os investigadores preferem desfechos com definições claras e restritas – preferindo deixar de fora aquilo “que mais importa” para um indivíduo particular em favor daquilo que é mensurável, e também significativo. Essa abordagem é sustentada pelo princípio de que, se uma abordagem for inadequada, seus resultados não poderão ser repetidos e não será possível seguir para hipóteses mais produtivas. Ideias científicas são falsificáveis; anedotas e experiências pessoais não são e devem ser julgadas por padrões quase literários.

O conhecimento confiável sobre qualquer fenômeno natural aumenta à medida que aumentam também os esforços em pesquisas. No passado, toda doença grave era uma jornada pessoal misteriosa até a morte ou invalidez, na qual toda a mitologia poderia estar associada. No último século, a medicina se transformou devido a uma abordagem científica para a definição de doença e para o tratamento, em todas as especialidades. Indiscutivelmente, a psiquiatria foi a especialidade que mais demorou a adotar completamente a ciência, além de lidar com os distúrbios mais sutis do indivíduo – emocio-

nais, do pensamento e do comportamento. No entanto, as doenças psiquiátricas são responsáveis por milhões de mortes anuais por suicídio e estão entre as causas principais de invalidez em todo o mundo. Se tais transtornos pudessem ser mais bem tratados, menos indivíduos morreriam ou sofreriam desnecessariamente. Essencialmente, esse é o motivo pelo qual os médicos têm tal visão e tentam tornar a prática médica mais científica.

A ciência também fornece a base para aquilo que todos queremos que nossos pacientes saibam sobre sua doença. Esse conhecimento pode ser fundamental para o autocuidado e para a efetiva contribuição da família e amigos. Não inclui apenas o uso eficaz de medicamentos e a necessidade de aderência medicamentosa, embora isso seja muito importante, mas também a compreensão dos motivos pelos quais mudanças no estilo de vida podem ser necessárias e como tratamentos psicológicos específicos podem trazer benefícios. Esses são fatores importantes para a melhora do cuidado.

EXPERIÊNCIAS DOS PACIENTES

A aceitação científica das circunstâncias do transtorno bipolar e de como tratá-lo não é barreira para escutar as histórias de vida dos pacientes com transtorno bipolar. O interesse irresistível que essas narrativas frequentemente provocam reflete a expressão real dos triunfos, tragédias e lutas do ser humano. Na realidade, parece existir uma conexão fundamental entre o transtorno do humor e a criatividade artística ou literária. O levantamento magistral “Tocados pelo fogo”, de Kay Jamison, traz dados irresistíveis. Alguns dos grandes artistas que existiram fornecem um verdadeiro tesouro de suas experiências com o transtorno do humor. As descrições a seguir trazem uma breve impressão de como as experiências são.

Sobre mania, Kay Jamison escreveu em “Uma mente inquieta”:

Mesmo hoje, eu posso ver pelo olho peculiar da minha mente uma luz extraordinária que muda constantemente; cores instáveis, porém deslumbrantes através de quilômetros de anéis circulares; e as quase imperceptíveis e, de alguma forma, surpreendentes luas pálidas da roda de Catarina de um planeta. Eu me lembro de cantar “Fly me to the moons” à medida que eu

passava pelas luas de Saturno... Após minha psicose passar... isso se tornou parte do que me lembrarei para sempre.

(Jamison KR. “Uma mente inquieta. Memórias de loucura e instabilidade de humor”)

No entanto, a mania é um estado transitório; traços hipertímicos mais estáveis estão associados ao transtorno bipolar. Nigel Nicholson descreveu as conversas com Virginia Woolf assim:

Alguém poderia entregar-lhe algumas informações tão sem graça quanto pedaços de chumbo, e ela iria entregá-las de volta decoradas com diamantes. Eu sempre senti que deixava a impressão de ter bebido dois copos de um excelente champanhe. Virginia tinha uma vida intensa.

(Caramagno T. “The flight of the mind”)

A hipertímia e mesmo a hipomania provavelmente fornecem a chave para a grande realização de indivíduos criativos com transtorno bipolar.

Escritores, poetas, compositores e artistas famosos listados na Tabela 4.1 provavelmente apresentaram transtorno do humor grave. Depressão é a consequência mais frequente do transtorno bipolar e o estado clínico mais bem documentado nesses indivíduos. Porém, muitos claramente apresentaram mania e demonstraram surtos de produtividade provavelmente relacionados à hipomania.

Como já observado, álcool e abuso de drogas são comorbidades frequentes nos pacientes com transtorno bipolar, e dificuldades pessoais de todos os tipos podem ser agravadas pela alteração do humor. Do mesmo modo, muitos daqueles listados na Tabela 4.1 são mais conhecidos pelo abuso de substâncias e/ou pelo caos em suas vidas privadas do que pelo transtorno do humor que contribui para isso.

Em formas menos articuladas, tal material também está presente em todas as clínicas em que indivíduos com transtorno bipolar são vistos e, mais importante, ouvidos.

É extraordinário o fato de algumas das melhores poesias, trabalhos literários e de artes visuais terem sido realizados por escritores e artistas a partir de suas experiências com o transtorno do humor. Por que, então, a relevância

dessa doença na vida dos artistas é tão mal vista pelo público geral e mesmo pelo público literário? Existem pelo menos duas explicações importantes.

Primeiro, os extremos de mania ou depressão que os artistas sofrem geralmente não são expressos claramente em seus trabalhos, porém eles são expressos indiretamente. Na realidade, existe uma diferença muito importante entre loucura e criatividade.

O impulso criativo da psicose, assim como a intoxicação por droga, tende a ser vazio e sem sentido, a menos que exista um senso eutímico para criar o trabalho artístico – a criatividade necessita controle, limites e estrutura. A doença de um escritor pode ser efetivamente editada a partir de seu trabalho, a menos que ele seja sensível o suficiente para encontrá-la. O trabalho de Robert Lowell, inquestionavelmente um dos poetas norte-americanos mais importantes do último século, pode ser utilizado para ilustrar esse ponto. O poema apresentado na página 56 não se refere ao humor, mas a influência do humor e a riqueza de associação demonstram que ele foi escrito em hipomania.

Segundo, as doenças psiquiátricas ainda são estigmatizantes. É necessário coragem para conversar sobre esses transtornos, e isso é especialmente verdadeiro no meio literário, no qual há grande negação e dificuldade em aceitar que essa doença é real, ou, ainda, pode existir um desejo vingativo de explicar o que está acontecendo em termos de sofrimento nos relacionamentos pessoais. A biografia literária é frequentemente repleta de explicações fantasiosas sobre por que as coisas aconteceram, e as explicações sobre as doenças psiquiátricas sempre são pontos fracos. O marido de Sylvia Plath, Ted Hughes, foi fortemente criticado, deixando implícito que ele teria sido o responsável pelo suicídio dela, mesmo com os diários e os trabalhos dela mostrando que seu estado depressivo incapacitante era recorrente antes de eles se conhecerem.

Em nossa opinião, a não adoção e o não entendimento das descrições científicas dos transtornos do humor promovem o estigma e a superstição. Necessitamos de dados confiáveis do mundo. Entender que a Terra gira ao redor do Sol não deixa o nascer do sol menos bonito, mas diminui a probabilidade de que ocorram sacrifícios humanos para garantir que ele continue acontecendo.

Tabela 4.1**Artistas criativos famosos que quase certamente apresentavam transtorno do humor grave**

Escritores	Poetas
<ul style="list-style-type: none"> • Hans Christian Andersen • Honoré de Balzac • Samuel Clemens (Mark Twain) • Joseph Conrad (TS) • Charles Dickens • Ralph Waldo Emerson • William Faulkner (H) • F. Scott Fitzgerald (H) • Lewis Grassic Gibbon (TS) • Maxim Gorky (TS) • Kenneth Graham • Graham Greene • Ernest Hemingway (H, S) • Hermann Hesse (H, TS) • Henrik Ibsen • Henry James • Charles Lamb (H) • Malcolm Lowry (H, S) • Herman Melville • Eugene O'Neill (H, TS) • John Ruskin (H) • Mary Shelley • Robert Louis Stevenson • August Strindberg • Leo Tolstoy • Ivan Turgenev • Tennessee Williams (H) • Mary Wollstonecraft (TS) • Virginia Woolf (H, S) • Boris Pasternak (H) • Cesare Pavese (S) • Sylvia Plath (H, S) • Edgar Allan Poe (TS) • Ezra Pound (H) • Alexander Pushkin • Laura Riding (TS) • Theodore Roethke (H) • Delmore Schwartz (H) • Anne Sexton (H, S) • Percy Bysshe Shelley (TS) • Torquato Tasso (H) • Alfred, Lord Tennyson • Dylan Thomas • George Trakl (H, S) • Marina Tsvetayeva (S) • Walt Whitman 	<ul style="list-style-type: none"> • Antonin Artaud (H) • Charles Baudelaire (TS) • Thomas Lovell Beddoes (S) • John Berryman (H, S) • William Blake • Robert Burns • George Gordon, Lord Byron • Thomas Chatterton (S) • John Clare (H) • Samuel Taylor Coleridge • William Cowper (H, TS) • Hart Crane (S) • John Davidson (S) • Emily Dickinson • TS Eliot (H) • Sergei Esenin (S) • Robert Fergusson (H) • Oliver Goldsmith • Thomas Gray • Friedrich Hölderlin (H) • Gerard Manley Hopkins • Victor Hugo • Randal Jarrell (H, S) • Samuel Johnson • John Keats • Heinrich Von Kleist (S) • Vachel Lindsay (S) • Robert Lowell (H) • Hugh MacDiarmid (H) • Louis MacNeice • Osip Mandelstam (H, TS) • Vladimir Mayakovsky (S) • Gerard de Nerval (H, S) • Alexander Scriabin • Peter Tchaikovsky • Peter Warlock (S) • Hugo Wolf (H, TS) • Bernd Alois Zimmerman (S)


 Continua

Compositores	Artistas
<ul style="list-style-type: none"> • Hector Berlioz (TS) • Anton Bruckner (H) • Jeremiah Clarke (S) • John Dowland • Edward Elgar • Mikhail Glinka • George Frederic Handel • Gustav Holst • Charles Ives • Otto Klemperer (H) • Orlando de Lassus • Gustav Mahler • Modest Mussorgsky • Sergey Rachmaninoff • Giocchino Rossini • Robert Schumann (H, S) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ralph Barton (S) • Francesco Bassano (S) • Francesco Borromini (S) • Richard Dadd (H) • Edward Dayes (S) • Paul Gauguin (TS) • Théodore Géricault • Hugo van der Goes • Vincent van Gogh (H, S) • Arshile Gorky (S) • Philip Guston (H) • Benjamin Haydon (S) • George Innes (TS) • Ernst Josephson (H) • Ernst Ludwig Kirchner (H, S) • Edwin Landseer (H) • Edward Lear • Michelangelo Buonarroti • Edvard Munch (H) • Georgia O’Keeffe (H) • Jules Pascin (S) • Jackson Pollock (H) • Dante Gabriel Rossetti (TS) • Mark Rothko (S) • Nicolas de Staël (S) • Henry Tilson (S) • Sir David Wilkie

H: internado ao menos uma vez em hospital psiquiátrico ou instituição; S: suicídio; TS: tentativa de suicídio.

Adaptado com permissão de Kay Redfield Jamison. “Tocado pelo fogo: a doença maniaco-depressiva e o temperamento artístico”. New York: Free Press; 1993.

TERMINOLOGIA E ESTIGMA

Para reduzir o estigma dos transtornos de humor em geral, e do transtorno bipolar em particular, é necessário que pessoas conhecidas “saíam do armário” e conversem sobre como é ser acometido. Como muitos indivíduos talentosos sofreram com o transtorno bipolar, agora temos literatura sobre o assunto.

William Styron escreveu de forma fascinante sobre a experiência da depressão e aqui temos uma amostra de como usamos e entendemos a linguagem:

Depressão... antigamente chamada de melancolia... “Melancolia” ainda parece ser uma palavra melhor e mais sugestiva para as formas mais sombrias do transtorno, porém ela foi substituída por um substantivo com tonalidade

branda e sem presença magistral, que é utilizado tanto para descrever um declínio econômico como um declínio no chão, ou seja, uma palavra verdadeiramente fraca.

(Styron W. “Escuridão visível. Memórias da loucura)

Certamente precisamos estar alertas para as nuances da terminologia que não soam verdadeiras para os pacientes; por exemplo, o termo “bipolar” é preferível por muitos pacientes ao termo “maníaco-depressivo” e, atualmente, é muito mais utilizado.

EPÍLOGO

Robert Lowell (1917–77)

Estas estruturas abençoadas, trama e rima –
 Porque elas não me ajudam agora
 Eu quero fazer
 algo imaginado, lembra?
 Eu escuto o som da minha própria voz:
 A visão do pintor não é uma lente, ela treme para acariciar a luz.
 Porém, às vezes, tudo que eu escrevo
 com a arte surrada do meu olho
 parece uma foto,
 lúgubre, rápida, extravagante, agrupada,
 intensificada pela vida,
 mas ainda paralisada pelo fato.
 Tudo é uma combinação ruim.
 Então por que não dizer o que aconteceu?
 Reze pela graça da acurácia
 que Vermeer deu à luz do sol
 roubando como a maré sobre um mapa
 para sua sólida menina com saudade.
 Somos pobres fatos que passam,
 avisados para dar
 a cada figura da fotografia
 seu nome.

Reproduzido com permissão de Bidart R, Gewanter D, eds. The collected poems of Robert Lowell. London: Faber & Faber; 2003.

É questionável se devemos ceder às tentativas mais politicamente corretas de mudanças de terminologia. Tais mudanças parecem surgir de motivos totalitários. Um exemplo particular é a palavra “paciente”. Utilizamos o termo paciente porque achamos que ele é amplamente compreendido e deixa os pacientes psiquiátricos em níveis de igualdade com os pacientes com outras doenças. Seu significado original – um sofredor – o tornou uma escolha natural para descrever os indivíduos sob cuidados médicos, pelo menos nos últimos 600 anos. As palavras que, atualmente, estão competindo com “paciente” são interessantes:

- Cliente (originária do latim, originalmente descrevia a relação dependente de um plebeu com um patrício) é frequentemente utilizada por psicólogos e enfermeiros para diferenciar sua relação daquela dos médicos com seus pacientes. Dessa maneira, ela incorpora uma diferença na prática ou no “modelo” em que está inserida, o qual é geralmente implícito, porém não amplamente compreendido ou, talvez, compreensível. As outras conotações para o termo cliente podem ser menos satisfatórias, evocando imagens de advogados ou prostitutas.
- A palavra consumidor é mais neutra, mas implica um grau de escolha que muitos pacientes não desfrutam.
- O termo usuário (de serviços) é amplamente promovido e, até mesmo, imposto, atualmente, pelo Departamento de Saúde Pública do Reino Unido. Ele reflete insatisfação com todas as referências à doença nos serviços de “saúde mental”. Se essa negação será menos ou mais estigmatizante, é discutível. Se for provado que é contrário a uma abordagem científica da psiquiatria, será um desastre.

Aceitamos a questão fundamental de que os clínicos devem respeitar seus pacientes como indivíduos que apresentam um transtorno do humor e nunca como um diagnóstico com um ser humano quase irrelevante atrelado a ele. Os bons clínicos escutarão as histórias de seus pacientes e entenderão, pelo menos, alguns significados pessoais contidos nessas histórias, porém eles não devem ser seduzidos a pensar que isso é o bastante. O melhor que um médico pode fazer para seu paciente é ponderar a relevância e a confiabilidade dos dados da história e exame físico para formular uma hipótese diagnóstica precisa e oferecer o tratamento adequado. Isso e uma parceria terapêutica construtiva são elementos essenciais daquilo que consideramos como melhora dos cuidados.

Pontos-chave – Perspectiva do paciente

- ▶ O transtorno do humor traz experiências extremas para os pacientes e seus familiares, as quais são mal vistas pela população geral e, infelizmente, com frequência também pelos clínicos.
- ▶ O transtorno do humor tem papel importante nas vidas de um grande número de artistas criativos. A hipomania pode estar envolvida nos surtos extremos de energia criativa. Mania e depressão promovem experiências cruciais nas vidas de artistas criativos, porém loucura não é o mesmo que criatividade.
- ▶ A relação entre transtorno do humor e experiências criativas é importante, porém estados francos de mania ou depressão raramente são compatíveis com ações ou pensamentos eficazes.
- ▶ A história pessoal do paciente é importante para entender o contexto e o significado da doença.
- ▶ A abordagem científica para o diagnóstico e o tratamento, a qual defendemos abertamente, é totalmente compatível com uma relação humana e com compaixão com o paciente.

REFERÊNCIAS IMPORTANTES

- Caramagno T. *The flight of the mind*. Berkeley: University of California Press; 1992. (A detailed account of Virginia Woolf's bipolar disorder.)
- Jamison KR. *Touched with fire: manic-depressive illness and the artistic temperament*. New York and London: Simon & Schuster; 1994.
- Jamison KR. *An unquiet mind. A memoir of moods and madness*. London: Picador; 1996.
- Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*. 1994;31:281-94.
- Lowell R. In: Bidart F, Gewanter D, eds. *The collected poems of Robert Lowell*. London: Faber & Faber; 2003.
- Perlick D, Clarkin JF, Sirey J, et al. Burden experienced by care-givers of persons with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. 1999;175:56-62.
- Styron W. *Darkness visible. A memoir of madness*. New York: Random House; 1990.
- Woolf V. *Mrs Dalloway*. Orlando: Harcourt; 1990. (First published by Hogarth Press, 1925.)

Melhorando os cuidados

“Erros de julgamento devem ocorrer na prática de uma arte que consiste, em grande parte, de pesar probabilidades.”

(Osler W. Aequanimitas)

Faz sentido falar de melhora dos cuidados, já que os cuidados aos pacientes com transtorno bipolar, atualmente, estão abaixo do que deveriam ser. O básico nunca muda: os médicos devem obter uma história clínica cuidadosa, realizar um exame físico minucioso e planejar as investigações necessárias para formular um diagnóstico. Isso e o planejamento do tratamento devem ser explicados ao paciente. A comunicação deve ser clara e eficaz. O objetivo é uma aliança terapêutica entre o médico e seu paciente, que é essencial no tratamento de uma doença crônica complexa.

Entretanto, os pacientes bipolares necessitam mais do que isso, já que eles devem assumir um papel fundamental no autocuidado, pois essa é uma doença que pode distorcer a percepção e o julgamento. A maioria obtém sucesso apenas adquirindo conhecimento, experiência e habilidade e com a colaboração constante de amigos e parentes.

Os clínicos podem aumentar as chances de sucesso nessa empreitada utilizando uma abordagem sistemática para fornecer um tratamento individualizado. Essa abordagem se inicia com o reconhecimento de que o transtorno bipolar é uma condição crônica que deverá ser tratada ao longo do tempo com uma série de intervenções. O objetivo em longo prazo é melhorar a

qualidade de vida do paciente, aumentando o número de decisões corretas e amigáveis do médico e de seu paciente. O esquema simples oferecido para atingir esse objetivo (Figura 5.1) necessita que tanto os médicos como os pacientes tenham uma base de conhecimento e habilidades relacionados ao transtorno bipolar e seu tratamento. O relacionamento deve incluir a integração de medidas de rotina em um programa de gestão compartilhada.

CONHECIMENTO (OU “PSICOEDUCAÇÃO”)

Para formular opções de tratamento, os clínicos necessitam de dois tipos de conhecimento: primeiro, conhecer as diretrizes de tratamento pertinentes ou a capacidade de identificar tratamentos comprovados; segundo, conhecer o paciente em particular. Isso inclui uma série de informações que podem influenciar na escolha de uma determinada intervenção (por exemplo: perfil de sintomas atuais, urgência clínica, resposta a tratamentos prévios, tolerância a efeitos adversos, idade, sexo, história familiar).

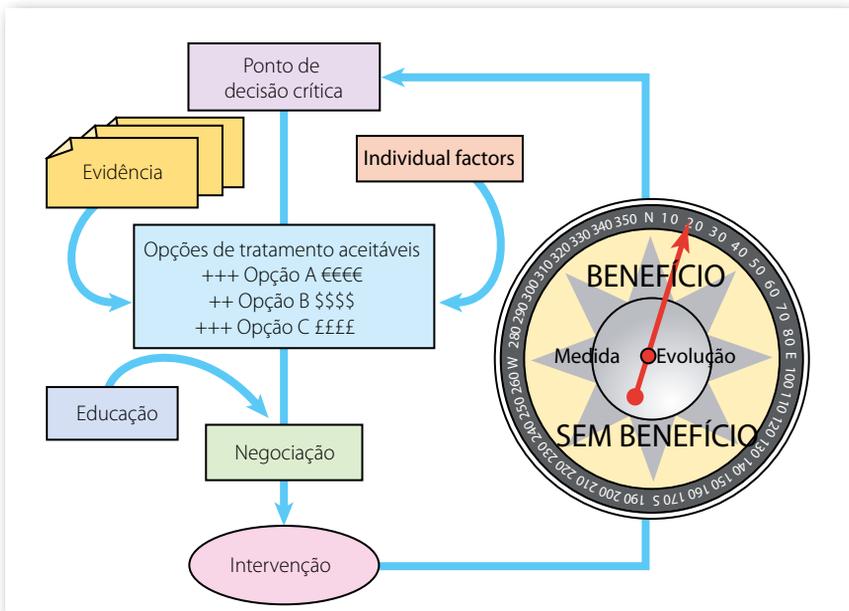


Figura 5.1. Esquema para tratamento contínuo baseado em medidas.

Para melhorar a utilidade dessa abordagem, os pacientes e seus cuidadores devem ser capacitados para participar da educação básica sobre a doença bipolar e as intervenções envolvidas. Habilidades simples para negociação também podem ser ensinadas para promover acordos e manter a aliança terapêutica (“*Getting to yes*”, de Fisher *et al.*, é útil).

Nossos pacientes devem aprender que seus surtos agudos são causados pela doença crônica chamada transtorno bipolar. Mania e depressão durante a evolução da doença bipolar não são apenas respostas previsíveis ao estresse ou a um desligamento dos problemas que são improváveis de ocorrer. Aceitar esses fatos difíceis é um objetivo precoce importante na educação do paciente.

Médicos, pacientes e cuidadores geralmente iniciam o relacionamento terapêutico em posições diferentes. Não é surpresa que eles tenham expectativas diferentes dos futuros riscos, já que trazem experiências e crenças diferentes para o relacionamento. Como já indicado, acreditamos que os pacientes e seus cuidadores precisam conhecer os fatos, como descrito nos capítulos anteriores deste livro. Isso é essencial para abordar a gravidade da doença, o alto risco de recidiva e o benefício do tratamento ativo. Não se pode esperar que um paciente ou um cuidador saibam o que fazer ou como fazer, a menos que eles saibam por que isso pode fazer a diferença.

É certo que não há um único jeito de ensinar com sucesso. A eficácia de ensinar para um grupo ou classe foi recentemente demonstrada em um estudo controlado randomizado, porém somos a favor de uma variedade de didáticas de ensino, presenciais ou por vídeo, materiais escritos e procura guiada na internet por material de alta qualidade (ver Fontes úteis na página 113). Os esforços educacionais devem ser constantes, assim, provavelmente, o progresso será incremental. Uma abordagem compartilhada e consistente nas disciplinas de saúde mental é útil e, talvez, essencial.

O programa educacional é efetivamente o conteúdo deste livro. Os médicos e outros profissionais de saúde não devem se surpreender ou se sentir ameaçados por pacientes que parecem saber, literalmente, mais do que eles. Os pacientes ainda precisarão de sua ajuda quando ela for importante – quando eles estiverem em surto agudo – e eles respeitarão você por não alegar saber tudo. Pacientes e também seus cuidadores se beneficiarão muito da educação fornecida em períodos fora dos episódios agudos.

Finalmente, não existe substituto para a experiência, embora ela possa ser desagradável. Os médicos devem estar preparados para entender e, eventualmente, aproveitar o triunfo repetido da esperança sobre a experiência, que pode ser necessária antes de um paciente finalmente se convencer da necessidade de levar o autocuidado a sério. A integração de medidas de rotina pode acelerar esse processo. Assim como verificar a pressão arterial auxilia no tratamento clínico da hipertensão arterial, a integração de medidas simples, como as taxas de impressão global, a escala de gravidade dos sintomas ou outras escalas padronizadas do estado clínico, pode guiar a decisão clínica durante a evolução do transtorno bipolar.

HABILIDADES

Assim que o paciente aceita os fatos sobre o transtorno bipolar, ele abandona, pelo menos em parte, o senso de responsabilidade pessoal sobre o que a doença representa. Porém, existe um novo desafio, que é identificar e ajustar os aspectos do estilo de vida e do comportamento que podem piorar as coisas. Os pacientes precisam adquirir habilidades para tratar seu transtorno de humor da forma mais eficaz possível.

Os pacientes podem aprender como monitorizar e reconhecer sintomas ou sinais importantes e podem desenvolver um plano de ação para tratar a situação. Por exemplo, o distúrbio do sono é a via final mais frequentemente descrita para a mania. A redução do ciclo do sono pode ser relativamente fácil de detectar e ela é suscetível ao tratamento precoce com retirada social ou automedicação. Essa intervenção precoce significa autonomia para o paciente. Se o foco for o distúrbio do sono, o paciente deve manter um benzodiazepínico ou outro hipnótico disponível. Os antipsicóticos também podem ser utilizados no início do episódio de mania para reduzir a sua gravidade. Além disso, aumento na dose de outros medicamentos, em situações específicas, pode ser acordado. Isso dá ao indivíduo grande sensação de controle e permite ação imediata. Também permite que o paciente e o médico possam avaliar o sucesso de várias estratégias e substituir aquelas que não são eficazes. Outros impulsos e preocupações podem fazer parte do pródromo relativamente estereotipado das recorrências em pacientes individuais.

O envolvimento de familiares também pode ser útil, e até mesmo essencial, mas deve ser utilizado com cuidado, já que nem sempre ele pode ser bem visto pelo paciente.

Os pacientes podem apresentar recorrência por padrões irregulares ou imprudentes de atividade e sono. Estabelecer rotina e atividades regulares é, portanto, um objetivo primário do tratamento. Automonitorização diária do humor, ansiedade, atividade e sono são um componente central na maioria dos pacotes com o objetivo de melhorar os cuidados. A automonitorização é utilizada em diversos tratamentos psicológicos e é intuitiva para 40%-60% dos pacientes com transtorno bipolar. Parte de um formulário de humor está demonstrada na Figura 5.2 (formulários em branco com instruções para pacientes e médicos podem ser baixados no *site* www.manicdepressive.org/tools_all.html).

Nenhum plano de tratamento funcionará se houver abuso de álcool ou substâncias. A abstinência deve ser um objetivo primordial no tratamento desses pacientes.

Um ponto importante é que a evolução dos pacientes pode ser melhorada com intervenções comportamentais óbvias. Mesmo quando doente, frequentemente é possível que os pacientes se beneficiem de planos realizados durante os estados bons, ao envolver pelo menos um “parceiro de cuidado” e um plano de cuidado escrito. Esse cuidador de confiança pode ajudar o paciente a ficar centrado quando a função executiva estiver comprometida pela doença. Traduzir essa observação em melhora do cuidado em mais pacientes é um objetivo primário do tratamento.

FAMÍLIA E AMIGOS

Os serviços comunitários impõem grandes responsabilidades sobre as famílias e amigos dos pacientes com transtorno bipolar. As percepções e crenças que os cuidadores têm a respeito do transtorno bipolar, assim como em outras doenças, podem ter efeitos importantes sobre a responsabilidade que é sentida. De certa forma previsível, aceitar um modelo de doença – em vez de culpar o paciente – parece reduzir o estresse sentido pelo cuidador.

ADERÊNCIA TERAPÊUTICA

A evolução dos pacientes pode ser melhorada pelas medidas de melhora dos cuidados descritas anteriormente, mas essa abordagem não é uma alternativa ao tratamento em longo prazo com medicamentos. Além disso, nenhuma medicação pode funcionar se o paciente não a tomar. Embora esse problema possa ser visto como não aderência ou falta de concordância entre o paciente e o médico, ele é comum em muitas doenças crônicas e deve ser abordado da forma mais aberta e amigável possível. O transtorno bipolar não é uma exceção: até 50% dos pacientes não são aderentes ao tratamento. Assim, a resposta ao tratamento com duração ou dosagem inadequada é inconclusiva. A progressão para uma decisão correta segue a classificação da resposta a cada intervenção em eficaz, ineficaz ou não tolerada. Assim, a aderência terapêutica é um fator fundamental do tratamento.

Considerando o perfil dos medicamentos atuais, geralmente se assume que a ocorrência de efeitos adversos é um dos principais motivos para a interrupção do tratamento. Entretanto, dados do Reino Unido sugerem que apenas 15% da não aderência podem ser atribuídos a efeitos adversos (Figura 5.3). A maioria da não aderência parece ser decorrente de o paciente não entender a necessidade do tratamento ou não o aceitar. Fazer um acordo precoce com o paciente abordando esses pontos importantes pode ser um dos objetivos terapêuticos mais importantes em longo prazo no tratamento do transtorno bipolar.

O tratamento dos efeitos adversos, incluindo aqueles subjetivos (por exemplo: cansaço e sedação), é importante no atendimento dos pacientes que concordam com a necessidade de medicação. Os efeitos adversos devem ser minimizados com ajuste da dose, uso uma vez ao dia (por exemplo: na hora de dormir) e trocando formulações ou medicamentos comparáveis. A prescrição é mais difícil na psiquiatria em geral, e no transtorno bipolar em particular, por causa de tais queixas. A disponibilidade de um receituário que ofereça escolha entre diferentes fármacos de classes semelhantes é um componente importante e necessário na melhora do tratamento.

Ganho de peso é um problema importante em longo prazo e que merece conselhos profiláticos e planejamento além dos habituais. Monitorizar o

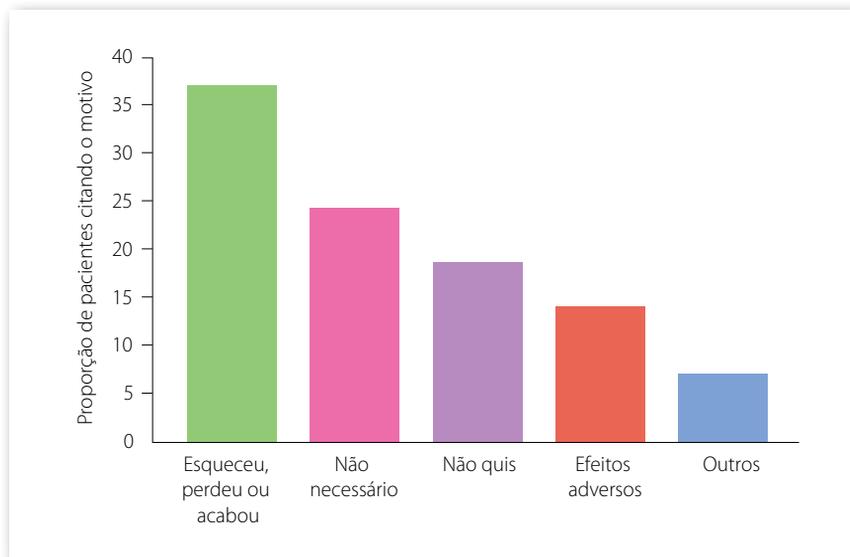


Figura 5.3. Motivos para a não aderência à medicação. Adaptado de Cooper *et al.*, 2007.

peso, a intolerância à glicose e os fatores de risco cardiovasculares é uma responsabilidade que o psiquiatra deve assumir e compartilhar com um médico de atendimento primário ou especialista.

A motivação para tomar os comprimidos, especialmente em longo prazo, depende fortemente de conhecer o porquê dos medicamentos serem prescritos e da relação custo-benefício percebida pelo paciente e seus cuidadores. Logo, não é surpresa que intervenções psicológicas possam melhorar a aderência e, na realidade, ser responsáveis por grande parte da melhora na evolução associada aos tratamentos psicológicos (Figura 5.4).

TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é amplamente divulgada como uma abordagem para o tratamento do transtorno bipolar. Ela foi desenvolvida a partir da formulação de um modelo cognitivo de Beck específico para depressão. Ela enfatiza o potencial de pensamentos e memórias influenciarem o

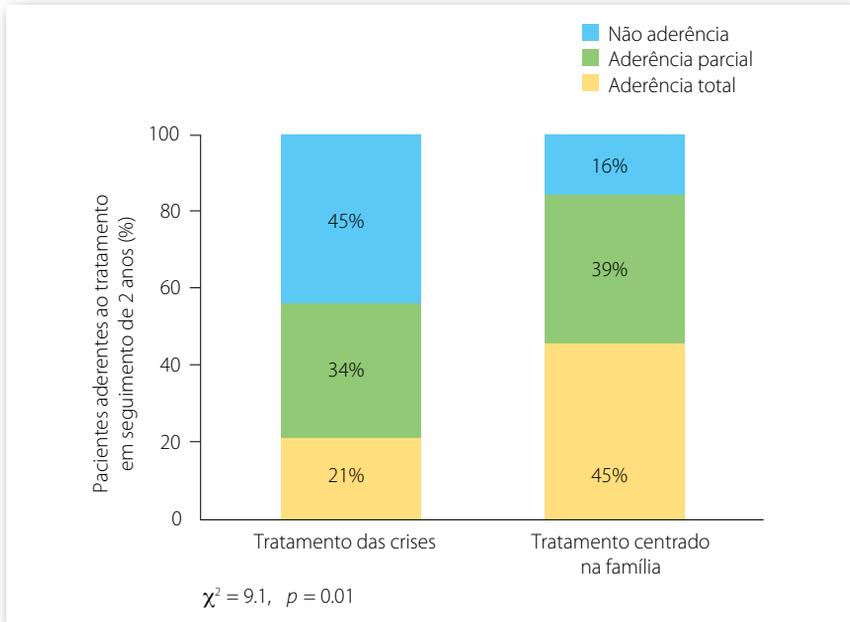


Figura 5.4. A aderência aos medicamentos prescritos pode ser aumentada por intervenção psicológica intensa para melhorar o conhecimento e a comunicação familiar (“tratamento centrado na família”), quando comparado com uma abordagem orientada pelo tratamento das crises (“tratamento da crise”). Reproduzido com permissão do Dr. D. Miklowitz.

humor, em vez do contrário. Ela foca no viés cognitivo consciente que leva os pacientes a fazerem interpretações negativas de eventos potencialmente neutros, ou até mesmo positivos, ou de dificuldades enfrentadas. Um objetivo central ambicioso da terapia é “reestruturar” as cognições negativas dos pacientes.

Nas formas mais refinadas (por exemplo: em relação ao transtorno do pânico), o sucesso do tratamento e seus “mecanismos de ação” é atribuído ao fato de o tratamento ser especificamente desenhado para a psicopatologia da condição do paciente. No transtorno bipolar, em que o componente cognitivo é apenas um dos diversos mecanismos provavelmente envolvidos, pouco pode ser atribuído à especificidade. Assim, a TCC é uma abordagem pragmática do problema que os pensamentos ou crenças podem influenciar os sentimentos.

Quando os pacientes estão deprimidos, diversas intervenções psicológicas podem facilitar a resposta. Um grande estudo de eficácia realizado nos

Estados Unidos demonstrou que adicionar intervenções psicológicas formais (TCC, terapia centrada na família e terapia interpessoal e de ritmo social) ao tratamento farmacológico para a depressão bipolar promove aumento da taxa de resposta e melhora mais rápida do paciente. Frequentemente é assumido que o valor principal da TCC está na prevenção da recidiva. Infelizmente, os resultados dos primeiros grandes estudos sobre a TCC na prevenção da recidiva do transtorno bipolar foram conflitantes, com o maior estudo apresentando resultados negativos. É correto afirmar que a TCC provavelmente não é a resposta para todos os pacientes com transtorno bipolar, especialmente para aqueles com muitos episódios prévios. É necessária mais inovação nessa área; abordagens psicológicas mais específicas, voltadas às necessidades dos pacientes bipolares, podem ser possíveis.

Finalmente, a psicoterapia nem sempre é o que pretende ser. A regulação da psicoterapia é obviamente mais difícil do que a dos medicamentos. Assim, é necessário cuidado quando se procura ajuda, especialmente no setor privado. Os pacientes não devem ter receio de perguntar sobre as qualificações profissionais e as evidências de boas práticas.

O PAPEL DA FAMÍLIA

A terapia centrada na família já foi estudada formalmente em adolescentes com transtorno bipolar e envolve os familiares diretos (esposa, pais, irmãos). Ela consiste de psicoeducação sobre o transtorno bipolar, treinamento para melhora na comunicação e treinamento de habilidades para solução de problemas. Em geral, ela está associada com redução significativa nas taxas de recidiva em dois anos e com aumento de 48% nas taxas de recuperação em um ano. Seus efeitos parecem ser maiores na estabilização dos episódios depressivos do que nos episódios de mania; ela parece também melhorar a aderência terapêutica ao lítio e/ou aos anticonvulsivantes.

ACONSELHANDO

Os médicos serão consultados sobre as expectativas e a capacidade de trabalhar. Decisões importantes não devem ser tomadas por pacientes em estado

de mania ou de depressão. O julgamento pode ser excessivamente pessimista na depressão e otimista na mania.

Mesmo após a recuperação de um estado de mania, os pacientes podem apresentar dificuldade em ter desempenho no nível esperado para sua educação ou treinamento. Isso pode ser consequência de sintomas subclínicos de depressão ou ansiedade, ou de outras barreiras ao bem-estar psicológico. Podem existir fatores específicos do transtorno bipolar, como humor elevado ou fatores da personalidade, que contribuem para o amplo intervalo entre aquilo que é esperado e o que é atingido. Nesses casos, o aconselhamento pode ser limitado a encorajar e oferecer cartas de apoio apropriadas, mas, frequentemente, é importante.

Por outro lado, existem evidências consistentes de que comprometimentos objetivos da função neuropsicológica são significativos e contínuos nos pacientes com transtorno bipolar tipo I. Essas alterações parecem ser adquiridas durante o surgimento dos episódios recorrentes da doença e se manifestam inicialmente como comprometimento da atenção sustentada. Alterações mais extensas no funcionamento cognitivo, atingindo a memória e os domínios executivos, podem se desenvolver mais tardiamente. Temos convicção de que, se essa evolução for evitável com o tratamento eficaz precoce, então o diagnóstico e o tratamento precoces assumirão importância ainda maior nos próximos anos.

Recuperação é um termo delicado. Para os médicos, a recuperação significa simplesmente o retorno da saúde e de uma gama de aspirações e realizações pessoais, sociais e ocupacionais. O insucesso da recuperação não é, de acordo com esses padrões, incomum nos pacientes com transtorno bipolar grave. Existe atualmente uma visão diferente – o quanto é aceita é difícil dizer – que se contrapõe a isso e a outros aspectos do modelo médico. Assim, a recuperação é definida em relação aos objetivos pessoais e pode aceitar algum nível do que convencionalmente é descrito como incapacidade. Pode-se conviver com ambas as perspectivas, mas não se pode aceitar que a nossa é simplesmente errada.

Pontos-chave – Melhorando os cuidados

- ▶ Melhorar os cuidados é necessário para melhorar a capacidade de autocuidado dos pacientes com transtorno bipolar.
- ▶ Os pacientes e médicos necessitam de conhecimento e habilidades específicas para atingir esse objetivo. Intervenções bem-sucedidas de todos os tipos tendem a enfatizar a psicoeducação, o autocuidado e as mudanças do estilo de vida.
- ▶ Abstinência de drogas e álcool é necessária para o tratamento eficaz.
- ▶ Acredita-se que a adoção de um padrão regular e disciplinado das atividades diárias facilite a estabilização do humor.
- ▶ Habilidades importantes incluem a detecção de pródromos da doença pelo autocuidado e implementação de um plano de ação adequado ao risco.
- ▶ Aderência terapêutica é um objetivo importante do tratamento psicológico.
- ▶ Intervenções sequenciais devem ser realizadas para adequar a dose e a duração da medicação e, assim, permitir a classificação correta do tratamento em eficaz, ineficaz ou não tolerado.
- ▶ O envolvimento formal dos familiares na psicoeducação dos pacientes jovens parece facilitar a recuperação completa.
- ▶ Aconselhar os pacientes sobre a tomada de decisões e a capacidade de trabalhar é uma parte importante do papel do médico.

REFERÊNCIAS IMPORTANTES

- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002;159(4 Suppl):1-50.
- Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:402-7.
- Cooper C, Bebbington P, King M, et al. Why people do not take their psychotropic drugs as prescribed: results of the 2000 National Psychiatric Morbidity Survey. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116:47-53.
- Fisher R, Ury W, Patton B. Getting to yes: negotiating agreement without giving in. 2nd ed. New York: Penguin; 1991.
- Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*. 1999;47:555-67.
- Johnson RE, McFarland BH. Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization. *Am J Psychiatry*. 1996;153:993-1000.
- Lam DH, Watkins ER, Hayward P, et al. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder – outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:145-52.
- Leventhal H, Diefenbach M, Leventhal EA. Illness cognition: using common sense to understand treatment adherence and affect cognition interactions. *Cognit Ther Res*. 1992;16:143-63.
- Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, et al. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:904-12.
- Nutt DJ, Sharpe M. Uncritical positive regard? Issues in the efficacy and safety of psychotherapy. *J Psychopharmacol*. 2008;22:3-6.
- Scott J, Paykel E, Morriss R, et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2006;188:313-20.
- Stone D, Patton B, Heen S, et al. Difficult conversations. How to discuss what matters most. New York: Penguin; 2000.

Tratamentos em curto prazo

O transtorno bipolar frequentemente evolui em episódios e é geralmente uma sequência de episódios agudos da doença (mania, depressão ou estados mistos), intercalados com eutimia. Os tratamentos breves são utilizados nos episódios agudos, com a intenção de descontinuar a medicação na recuperação. Os tratamentos em longo prazo são realizados por tempo indeterminado e têm como objetivo a prevenção de novos episódios.

Essa visão simplificada da doença é conveniente e reflete os desenhos dos estudos. Porém, quadros limítrofes e diversos sintomas crônicos são comuns no transtorno bipolar e é importante estar atento a eles. Na prática, eles guiam as decisões terapêuticas. Sintomas crônicos estão geralmente relacionados a ansiedade, depressão ou cognição e podem ser incapacitantes em longo prazo. Infelizmente, existem poucos dados que podem guiar a seleção do tratamento para redução do impacto desses sintomas, já que eles quase nunca são avaliados nos estudos clínicos. No que mais se pode confiar é nos dados provenientes de estudos sobre transtorno bipolar tipo I e de alguns sobre transtorno bipolar tipo II que avaliaram a síndrome e o nível de morbidade.

OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA MANIA E ESTADOS MISTOS

A mania geralmente é uma emergência médica e traz risco significativo para os pacientes e as pessoas próximas a eles. Não existem alternativas confiáveis de tratamento aos medicamentos com eficácia comprovada. No entanto, a

internação hospitalar em si está associada à redução dos sintomas. Existem poucas medidas específicas recomendadas para o tratamento dos pacientes com mania e a mais apropriada, o ambiente hospitalar, ainda não foi estabelecida empiricamente. O bom senso sugere que um ambiente calmo e vazio, sem estímulos excessivos, provavelmente é o melhor.

A Figura 6.1 mostra um algoritmo derivado das recomendações da Associação Britânica de Psicofarmacologia para o tratamento do transtorno bipolar. O algoritmo traz um guia simplificado para decisão terapêutica para a mania e os episódios mistos. As opções estão descritas detalhadamente a seguir.

As medicações utilizadas no tratamento em curto prazo da mania aguda e dos estados mistos estão listadas na Tabela 6.1.

Antipsicóticos. A mania tem sido tratada há muito tempo com antipsicóticos. Na realidade, no início da era psicotrópica, a clorpromazina foi inicialmente utilizada em pacientes com psicose maníaca e nos pacientes com esquizofrenia. Porém, a eficácia dos antipsicóticos típicos antigos nunca foi avaliada em estudos controlados com placebo. Pelo contrário, os efeitos em curto prazo de tranquilização aguda foram provavelmente assumidos como autoevidentes. Na verdade, o termo antigo “tranquilizante maior” revela os efeitos de sedação e, também, os efeitos adversos motores – alguns clínicos se referiam a eles como “camisa de força química”. Inevitavelmente, tais efeitos estão frequentemente associados com doses altas e, conseqüentemente, com efeitos adversos graves.

Suporte pragmático ao uso de antipsicóticos em vez do lítio na mania grave vem de uma análise secundária de estudos que compararam doses altas de clorpromazina e lítio. Eles sugerem que a maioria dos pacientes maníacos mais agitados foi tratada de forma mais eficaz com a clorpromazina. Os desfechos avaliados foram realmente mensuráveis, como as taxas de abandono do paciente e a redução de necessidade da enfermagem. A prática clínica também tende a dar suporte para o uso dos antipsicóticos.

Os antipsicóticos não são apenas sedativos, eles também são antimaníacos. Isso foi demonstrado nos resultados de estudos clínicos recentes que avaliaram a eficácia dos antipsicóticos atípicos. O mecanismo de ação principal dos antipsicóticos atípicos é, provavelmente, o bloqueio dos receptores dopaminérgicos,

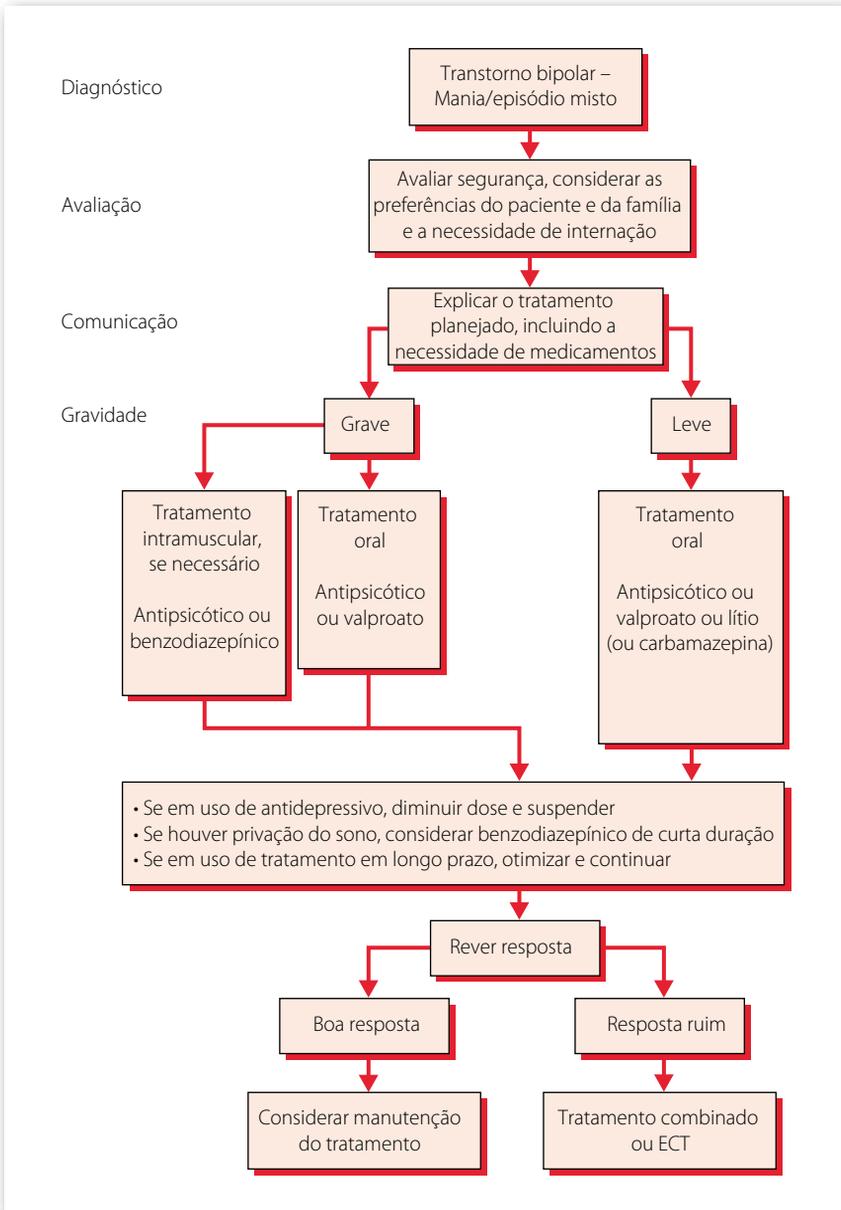


Figura 6.1. Esquema de tratamento inicial – mania e estados mistos. ECT: eletroconvulsoterapia. Adaptado com permissão de Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2003;17:149-73.

embora ainda não esteja claro como o risco de efeitos adversos extrapiramidais é reduzido. Uma hipótese razoável é que a mania é um estado hiperdopaminérgico e, assim, o bloqueio dos receptores dopaminérgicos representa uma abordagem adequada para o tratamento. Também, os estudos com aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona demonstraram a eficácia dos antipsicóticos atípicos como classe para o tratamento da mania. Aripiprazol, olanzapina e ziprasidona estão disponíveis em formulações parenterais para uso agudo, e a risperidona está disponível em formulação injetável de longa duração. A ziprasidona não está aprovada para uso no Reino Unido.

Dados de estudos sobre o uso de antipsicóticos atípicos em pacientes com mania aguda estão listados na Figura 6.2. A redução da pontuação na escala de avaliação de mania ocorre na pontuação global, mas também em praticamente todos os itens da escala, e não apenas naqueles relacionados à sedação. O haloperidol também tem sido incluído como comparador em diversos estudos controlados com placebo e em alguns estudos que compararam apenas medicamentos. Os resultados confirmaram que o haloperidol em doses aproximadas de 10 mg tem ações antimaníacas comparáveis às das medicações atípicas.

A asenapina é um novo antipsicótico atípico. Ela tem ação antimaníaca, como as outras medicações, porém possui administração sublingual, o que, em algumas situações, pode ser melhor (por exemplo: para pacientes que não conseguem engolir os comprimidos).

Sintomas extrapiramidais (SEP) se manifestam como acatisia, parkinsonismo ou distonia durante o tratamento agudo, e os pacientes com transtorno bipolar provavelmente têm maior probabilidade do que os pacientes com esquizofrenia de apresentar SEPs agudos quando tratados com doses semelhantes de haloperidol. Existem duas desvantagens clínicas importantes nisso. A primeira é que as experiências subjetivas de SEP, especialmente de acatisia e distonia, podem ser aversivas e produzir uma atitude negativa dos pacientes em relação ao tratamento subsequente com qualquer medicação. Segundo, estudos naturalistas sobre esquizofrenia sugerem que o desenvolvimento de SEPs agudos é preditivo de discinesia tardia subsequente. A mensagem clínica mais importante é que a ação antimaníaca pode ser conseguida sem SEP e a melhor relação terapêutica dos antipsicóticos atípicos torna isso mais provável.

Tabela 6.1**Medicações utilizadas no tratamento em curto prazo da mania aguda e dos estados mistos**

Classe	Medicamento	Dose para adultos* (dose diária, a menos que indicado diferente)
Antipsicóticos típicos (evitar se sintomas extrapiramidais)	Clorpromazina	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 300-1.000 mg; comprimidos, xarope ou suspensão • Intramuscular: 50 mg a cada 6-8 horas • Retal: 100 mg a cada 6-8 horas
	Haloperidol	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 3-10 mg; comprimidos ou gotas • Intramuscular (ou intravenoso): 2-10 mg a cada 8 horas • Depósito (como decanoato): 50-100 mg por mês
Antipsicóticos atípicos	Aripiprazol	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 15-30 mg; comprimidos • Intramuscular: 5,25-15 mg (máximo de 30 mg por dia)
	Asenapina	<ul style="list-style-type: none"> • Sublingual: 10-20 mg
	Clozapina	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 100-800 mg, aumentar dose conforme a tolerância; comprimidos
	Olanzapina	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 10-20 mg; comprimidos orodispersíveis • Intramuscular: 5-10 mg (máximo de 20 mg), até três injeções em 24 horas
	Quetiapina	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 200-800 mg, aumentar dose progressivamente (dose média: 600 mg); comprimidos
	Risperidona	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 3-6 mg; comprimidos ou gotas • Depósito: 25-50 mg a cada 2 semanas
	Ziprasidona	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 80-160 mg; comprimidos • Intramuscular: 10-20 mg a cada 4 horas (máximo de 40 mg)
Anticonvulsivantes	Valproato	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 750-2.500 mg como divalproato, comprimidos; aumentar 30% para o valproato de sódio
	Carbamazepina	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: aumentar até 1.200 mg; comprimidos
	Oxcarbazepina	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: aumentar até 1.200 mg; comprimidos
Lítio	Carbonato de lítio (as diferentes formulações têm diferentes biodisponibilidades)	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 400-1.800 mg, comprimidos; • 500-3.000 mg como líquido, de acordo com os níveis séricos (> 1 e < 1,5 mmol/l para mania)
	Citrato de lítio	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 500-3.000 mg de acordo com os níveis séricos; líquido
Benzodiazepínicos	Lorazepam	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 4-16 mg em doses divididas; comprimidos • Intravenoso lentamente em veia de grosso calibre: 2-4 mg a cada 6-8 horas
	Clonazepam	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 2-8 mg em doses divididas; comprimidos • Intravenoso lentamente em veia de grosso calibre: 1 mg a cada 6-8 horas

* Reduzir a dose nos idosos e em outras situações indicadas.

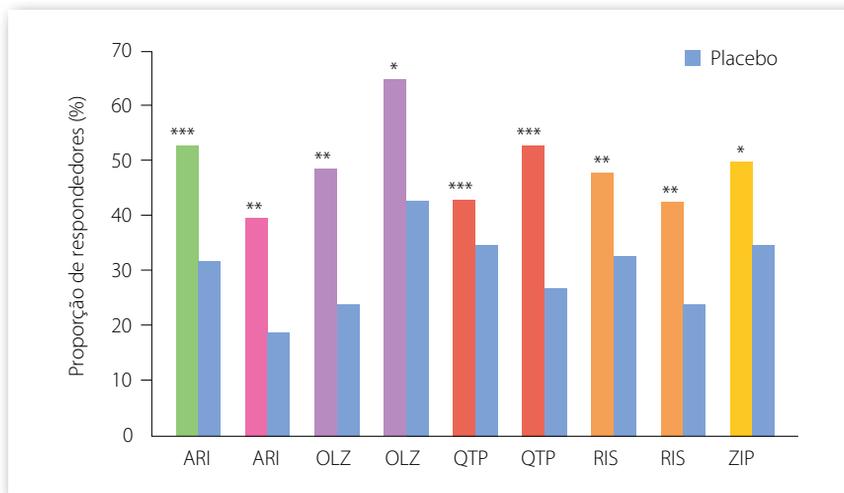


Figura 6.2. Resumo dos dados de estudos de curto prazo sobre o tratamento da mania com antipsicóticos. Os efeitos do tratamento estão demonstrados como porcentagem de pacientes com redução de 50% ou mais da pontuação basal na escala de avaliação de mania após três semanas, com aripiprazol (ARI), olanzapina (OLZ), quetiapina (QTP), risperidona (RIS) e ziprasidona (ZIP), em comparação com placebo. Em cada estudo, o tratamento ativo se mostrou significativamente melhor que o placebo; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ em comparação ao placebo. Dados obtidos de Sachs *et al.* *J Psychopharmacol.* 2006;20:536-46; Keck *et al.* *Am J Psychiatry.* 2003;160:1651-8; Tohen *et al.* *Am J Psychiatry.* 1999;156:702-9; Tohen *et al.* *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:841-9; Bowden *et al.* *J Clin Psychol.* 2005;66:111-21; McIntyre *et al.* *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:573-85; Smulevich *et al.* *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:75-84; Hirschfeld *et al.* *Am J Psychiatry.* 2004;161:1057-65; Keck *et al.* *Am J Psychiatry.* 2003;160:741-8.

Com o sucesso na redução dos SEPs, aumentou a preocupação com o ganho de peso e os distúrbios metabólicos ao avaliar o risco-benefício dos diferentes medicamentos. O ganho de peso é um problema importante no tratamento em longo prazo, mas ele também ocorre precocemente no tratamento e não deve ser ignorado.

Existe apoio internacional para o uso dos antipsicóticos como drogas de primeira escolha para o tratamento da mania, e isso se reflete pelas recomendações de diversas diretrizes recentes.

Valproato, lítio e carbamazepina. Estudo randomizado, controlado com placebo, realizado nos anos 1990, que avaliou o uso do ácido valproico na mania aguda, foi um marco que guiou as principais alterações no trata-

mento do transtorno bipolar. Esse estudo não apenas mostrou que o valproato é um antimaníaco eficaz, mas também que o lítio parece ter eficácia comparável. Valproato é um termo genérico utilizado para descrever várias formulações do ácido valproico, que é a substância química presumivelmente ativa. O valproato de sódio é amplamente utilizado no tratamento da epilepsia e está disponível em apresentação de liberação prolongada. O divalproato de sódio é um dímero não covalente que possui diversas formulações (conhecido como Depakote), incluindo uma formulação de liberação lenta. No transtorno bipolar, o valproato foi estudado quase exclusivamente como divalproato de sódio. O valproato é eficaz na mania grave (incluindo psicótica). Doses maiores para atingir níveis séricos eficazes contra a mania ($> 80 \mu\text{g/ml}$) podem causar efeitos adversos gastrointestinais, tremores, sedação ou déficit cognitivo, mas não ocorrem SEPs.

O lítio foi descoberto como um medicamento antimaníaco por Cade em 1947, baseado em alterações observadas nos pacientes cronicamente maníacos e por estudos cruzados. Dados confirmatórios vieram de estudos com metodologia moderna, como desenho com grupos paralelos, escalas formais e análise estatística, que não eram utilizados antes de 1995. A monoterapia com lítio é geralmente preferida para o tratamento de estados de mania menos graves.

São limitadas as evidências sobre a eficácia da carbamazepina no tratamento da mania, por isso ela é raramente recomendada como tratamento de primeira escolha. Oxcarbazepina é uma substância química diferente, embora relacionada com praticamente as mesmas interações farmacocinéticas da carbamazepina (ver “Tratamento combinado” a seguir). Sua eficácia no tratamento da mania é imputada a partir da evidência da carbamazepina, porém dados de estudos controlados demonstrando a eficácia ainda não foram publicados. Em um estudo, a oxcarbazepina não foi melhor que o placebo na redução dos sintomas de mania em crianças e adolescentes com transtorno bipolar tipo I.

Outros fármacos. Gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina e topiramato (todos anticonvulsivantes) são ineficazes no tratamento da mania aguda. Tratamentos ineficazes não são alternativas aceitáveis aos medicamentos que se mostraram eficazes para o tratamento da mania aguda em estudos controlados e randomizados.

Tratamento combinado. Os episódios de mania frequentemente ocorrem em pacientes que já estão em uso de lítio ou valproato como tratamento contínuo. Nesses casos, é comum adicionar um antipsicótico ao lítio ou ao valproato. Essa estratégia tem suporte em estudos que demonstraram que a associação de antipsicóticos atípicos ou haloperidol com lítio ou valproato foi superior à monoterapia com lítio ou valproato.

Esses achados sustentam a recomendação atual da *American Psychiatric Association*, que também recomenda a associação de lítio ou valproato com um antipsicótico nos pacientes que ainda não estão fazendo tratamento em longo prazo. Certamente isso faz sentido quando há motivo para diminuir a dose do antipsicótico e/ou quando o tratamento em longo prazo com lítio ou valproato está sendo planejado. No entanto, a aderência terapêutica é um problema tão importante que iniciar o tratamento em longo prazo quando o paciente está em mania pode não ser uma boa estratégia, a menos que a atitude do paciente quando está fora do surto seja bem conhecida.

A carbamazepina não é um bom fármaco para o tratamento combinado, já que induz a síntese de enzimas hepáticas e, com isso, pode reduzir os seus níveis e os níveis de diversos outros fármacos. A oxcarbazepina induz as mesmas enzimas da carbamazepina e reduz os níveis dos mesmos fármacos. Entretanto, a oxcarbazepina é metabolizada por uma via diferente e, assim, seus níveis não são afetados.

Benzodiazepínicos não são antimaníacos. Eles podem ser utilizados como adjuntos em associação a outros fármacos e podem ser necessários quando a sedação ou tranquilização for uma prioridade (por exemplo: após um período prolongado de privação do sono). Os benzodiazepínicos são seguros e possuem poucas interações farmacocinéticas com outros fármacos. Seu uso pode reduzir as doses necessárias de antipsicóticos ou de outros fármacos.

ESTRATÉGIA PARA TRATAR A MANIA

O objetivo no tratamento da mania é controlar os distúrbios do comportamento e diminuir a duração do episódio. Quando possível, o tratamento deve ser combinado com o paciente, e pensamentos devem ser compartilhados.

dos para criar diretrizes avançadas que possam facilitar o tratamento futuro. Antipsicóticos ou valproato, em monoterapia ou em associação, são as opções de escolha. Por outro lado, evitar SEP também é uma prioridade. Para isso, devem ser utilizadas as menores doses possíveis dos antipsicóticos clássicos, quando utilizados, e ter um baixo limiar para o uso preferencial de valproato ou antipsicóticos atípicos, além de monitorização cuidadosa da resposta clínica e monitorização laboratorial apropriada. Restaurar o ciclo sono-vigília quando ele está muito alterado é um dos objetivos iniciais do tratamento.

Os benzodiazepínicos devem ser suspensos após atingirem o efeito desejado sobre o sono. Os antipsicóticos devem ser mantidos até a remissão completa dos sintomas agudos (em geral 2-3 meses). Deve-se, desde o início, tentar compreender a atitude do paciente em relação ao tratamento em longo prazo e estar atento para o risco de mudança para depressão. Ainda não está claro quais tratamentos tornam a mudança mais provável; dois estudos pequenos sugeriram que o risco é maior com os antipsicóticos típicos do que com os atípicos.

TRATAMENTOS EM CURTO PRAZO E ESTADOS MISTOS

Os estados mistos podem demorar mais para serem resolvidos com o tratamento do que a mania clássica. Não existem estudos que mostrem qual o melhor tratamento para esse subgrupo. Tendo em vista as ações de alguns antipsicóticos atípicos sobre a mania e a depressão (ver a seguir), pode ser antecipado que a quetiapina e a olanzapina, por exemplo, podem ser as escolhas mais lógicas; no entanto, não existe nenhum dado mostrando que um antipsicótico específico tem vantagem em relação a outro nos estados mistos. Não existe nenhuma razão para iniciar ou continuar o tratamento com antidepressivos no estado misto quando há predomínio de mania.

ELETROCONVULSOTERAPIA (ECT) NOS PACIENTES COM MANIA E ESTADOS MISTOS REFRATÁRIOS

Estudos sugerem que a ECT é um tratamento altamente eficaz para a mania, com taxas de resposta superiores a 80%. Tendo em vista seus efeitos conhe-

cidos na depressão grave, espera-se que a ECT também funcione bem nos estados mistos, embora não existam estudos clínicos controlados e randomizados mostrando o benefício da ECT na mania ou nos estados mistos. Certamente, essa é uma opção para os pacientes que expressam preferência por ela, nos casos de mania refratária ao tratamento farmacológico e nas mulheres com mania grave durante a gravidez, quando o tratamento farmacológico não é desejado. Obviamente, é mais comum que a ECT seja considerada no tratamento da depressão dos pacientes bipolares.

OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA OS EPISÓDIOS DEPRESSIVOS

Os pacientes com transtorno bipolar passarão, em média, mais tempo em depressão que em estado de mania ou misto. Assim, é surpreendente que o tratamento da depressão bipolar tenha sido relativamente negligenciado até recentemente e que existam tão poucas evidências provenientes de estudos randomizados demonstrando a eficácia ou a eficácia relativa de diferentes abordagens para melhora dos sintomas depressivos. Ainda, as opiniões mudam e os sentimentos negativos contra o uso de antidepressivos na depressão bipolar têm aumentado com a cobertura adversa da mídia sobre o uso de antidepressivos em geral, com as evidências limitadas sobre a eficácia na depressão bipolar e com a percepção da associação com mudança ou instabilidade do humor quando utilizados em monoterapia. Atualmente, quetiapina e lamotrigina são mais prováveis de serem utilizadas como fármacos de primeira linha em muitos pacientes. Essa mudança mudará a análise de risco-benefício, à medida que a quetiapina está associada com efeitos adversos metabólicos e a lamotrigina tem um risco baixo, porém real, de farmacodermia grave e até de síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal.

A Figura 6.3 mostra um algoritmo derivado das recomendações da Associação Britânica de Psicofarmacologia para o tratamento dos episódios de depressão bipolar. A Tabela 6.2 lista os medicamentos utilizados no tratamento em curto prazo dos estados de depressão agudos. As opções são descritas mais detalhadamente a seguir.

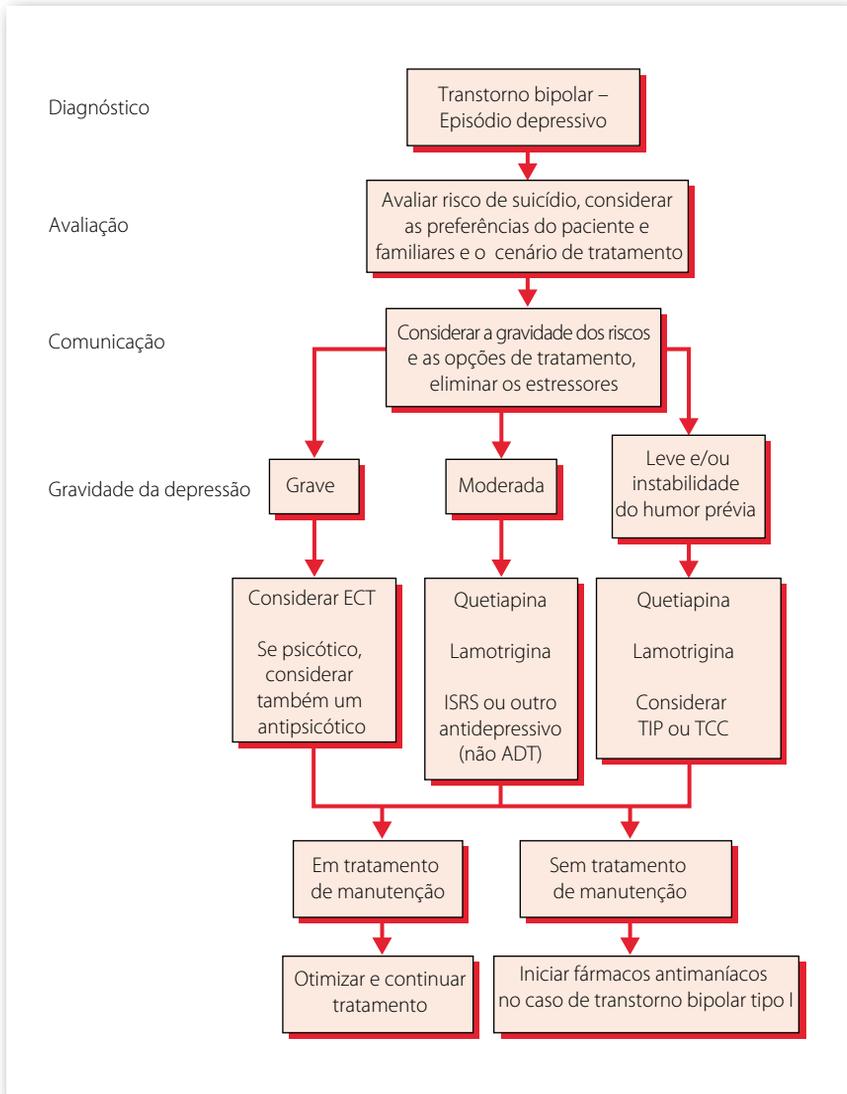


Figura 6.3. Esquema de tratamento inicial – episódio de depressão bipolar. ADT: antidepressivos tricíclicos; ECT: eletroconvulsoterapia; ISRS: inibidores seletivos da receptação de serotonina; TCC: terapia cognitivo-comportamental; TIP: terapia interpessoal. Adaptado com permissão de: Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2003;17:149-73.

Tabela 6.2

Fármacos utilizados no tratamento em curto prazo dos estados depressivos agudos

Classe	Fármaco	Dose diária em adultos*
Antidepressivos: ISRS	Citalopram	20-60 mg; comprimidos ou gotas
	Escitalopram (isômero)	10-20 mg; comprimidos
	Sertralina	100-200 mg; comprimidos
	Fluoxetina	10-40 mg; comprimidos ou gotas
	Paroxetina	20-60 mg; comprimidos ou gotas
	Fluvoxamina	100-300 mg; comprimidos
Antidepressivos: outros	Bupropiona	150-450 mg; comprimidos
Antidepressivos: IMAOs	Moclobemida	300-600 mg; comprimidos
	Tranilcipromina	10-40 mg; comprimidos
	Fenelzina	30-75 mg; comprimidos
Anticonvulsivantes	Lamotrigina	100-400 mg; comprimidos, aumentar dose lentamente (ver bula)
	Valproato	Ver Tabela 6.1
Antipsicóticos atípicos	Quetiapina	300-600 mg; comprimidos, iniciar com doses menores
	Olanzapina	5-20 mg, utilizada em várias combinações com fluoxetina 25-75 mg (EUA)
Lítio	Ver Tabela 6.1	Escolher nível > 0,5 mmol/l, de acordo com a tolerância

* Reduzir a dose nos idosos e em outras situações indicadas.

IMAOs: inibidores da monoamina oxidase; ISRS: inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

Antidepressivos. Em comparação às evidências sobre a eficácia dos antidepressivos na depressão unipolar, os dados disponíveis especificamente na depressão bipolar são muito limitados. O estudo *The Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD) não mostrou vantagem com o uso adjunto de paroxetina ou bupropiona, em comparação ao placebo. Em outro estudo, com três braços, a monoterapia com paroxetina não foi significativamente melhor que o placebo, porém a quetiapina foi superior ao placebo, na depressão bipolar. O único estudo de boa qualidade que demonstrou a eficácia de um antidepressivo mostrou que a fluoxetina e a olanzapina foram superiores ao uso de olanzapina isolada. Não se sabe se isso

representa um benefício que pode ser generalizado para outras combinações de fluoxetina com outros antipsicóticos ou se a olanzapina aumentaria o efeito de outros antidepressivos. A disponibilidade de dados provenientes de estudos duplo-cegos recentes diminuiu a necessidade de extrapolar dados de metanálises de estudos pequenos, os quais apontam para um benefício global dos antidepressivos como classe.

Não há fundamentos, até o momento, para recomendar um antidepressivo em particular com base em sua eficácia, embora a fluoxetina e os inibidores da monoamina oxidase sejam, provavelmente, os fármacos com mais evidências (derivadas de estudos pequenos ou de má qualidade).

Antidepressivos, se utilizados, são melhores em associação com um fármaco que reduzirá o risco de mania (tais como lítio, valproato ou um antipsicótico).

A ECT é eficaz no tratamento da depressão grave e os estudos randomizados com ECT incluíram pacientes com transtorno bipolar, embora nenhum estudo tenha se concentrado exclusivamente nesses pacientes. Dados provenientes de revisão sistemática mostraram a eficácia geral da ECT e sua eficácia relativamente melhor que a dos antidepressivos. O efeito adverso de perda de memória não pode ser dissociado da dose eficaz, mas geralmente é discreto. O uso da ECT é menor do que o esperado pelo retrato desfavorável do tratamento realizado pela mídia e por relatos isolados de efeitos adversos subjetivos graves, porém não explicados, como perda de identidade, amnésia completa e incapacidade de ler. As queixas mais extravagantes de efeitos adversos da ECT parecem ter menos probabilidade de serem decorrentes do tratamento do que outras queixas presentes nos pacientes. A ECT continuará sendo necessária, já que ela oferece uma alternativa eficaz para a resolução dos estados depressivos graves e perigosos.

Lítio. As evidências da eficácia aguda do lítio na depressão bipolar geralmente são inadequadas; os estudos iniciais foram pequenos, cruzados e de curta duração. O maior estudo duplo-cego que incluiu o lítio em monoterapia na depressão bipolar não encontrou benefício do lítio em comparação ao placebo. Revisão sistemática de estudos de tratamento em longo prazo mostrou que a eficácia do lítio na prevenção da recidiva da depressão é modesta e menor do que a eficácia para prevenir mania. Apesar disso, o lítio ocupa

posto importante em diversas diretrizes de tratamento, o que expressa a preferência dos especialistas por utilizá-lo como primeira escolha no tratamento da depressão bipolar. O conflito atual entre opinião e evidência destaca essa área de considerável incerteza. Seria útil se o lítio fosse incluído como um comparador nos novos estudos com monoterapia incluindo novos fármacos desenvolvidos especificamente para o tratamento do transtorno bipolar.

Anticonvulsivantes. Por causa de sua reputação como “estabilizadores do humor”, os anticonvulsivantes carbamazepina e valproato são geralmente defendidos para o tratamento da depressão aguda, embora praticamente não existam evidências que suportem a eficácia antidepressiva desses fármacos.

A lamotrigina, que tem um mecanismo de ação completamente diferente, é o único anticonvulsivante com evidências indicando o benefício clínico na depressão bipolar aguda. Ela não aumenta o risco de mudança para um estado de mania.

Os **antipsicóticos** há muito tempo ocupam um espaço no tratamento da depressão psicótica, porém seu uso rotineiro no tratamento da depressão bipolar é novo. A olanzapina parece ser um antidepressivo modesto na depressão bipolar, mas tem efeito maior quando associada à fluoxetina. As ações serotoninérgicas de alguns antipsicóticos atípicos os tornam geralmente eficazes nos estados depressivos. Na realidade, os dados do uso da quetiapina na depressão bipolar são particularmente confiáveis, tendo em vista o grande tamanho dos estudos, o forte benefício e a consistência do efeito em diversos subgrupos (transtorno bipolar tipo I e tipo II, ciclagem rápida, depressão grave). A eficácia da quetiapina foi reconhecida em outubro de 2006, quando ela se tornou o único fármaco aprovado pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) para ser utilizado em monoterapia na depressão bipolar; a associação de olanzapina e fluoxetina também foi aprovada.

As propriedades da quetiapina responsáveis pelos seus efeitos não são completamente conhecidas, mas não parecem ser resultantes de um efeito de classe compartilhado com outros antipsicóticos atípicos. Eficácias antidepressivas diferentes dos fármacos dessa classe são sugeridas por estudos controlados que envolveram aripiprazol, bifeprunox e risperidona, os quais não apresentaram bons resultados.

MANIA DECORRENTE DO TRATAMENTO PARA DEPRESSÃO

Assim como a mudança de mania para depressão, a mudança de depressão para mania pode ser decorrente tanto da evolução da doença como do tratamento; alguns tratamentos têm maior probabilidade de causar mudança do que outros. Tanto na teoria como na prática, é difícil determinar se a mania foi ou não desencadeada pelo tratamento. A controvérsia antiga sobre o potencial de os antidepressivos induzirem mania é restringida por dados consideravelmente melhores disponíveis atualmente do que eram alguns anos atrás. Apenas estudos randomizados controlados com placebo incluindo medidas da elevação do humor podem estabelecer se certos fármacos aumentam a probabilidade de mudança. Uma metanálise demonstrou que a probabilidade de um evento de mania ocorrer é duas a três vezes maior durante o tratamento com antidepressivos tricíclicos do que durante o tratamento com inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou placebo. A administração conjunta de fármacos antimaniacos pode reduzir esse risco. Em estudo não controlado com placebo, Post *et al.* observaram taxas significativamente maiores de hipomania ou mania decorrentes do tratamento nos indivíduos com depressão bipolar recebendo venlafaxina do que naqueles recebendo outros antidepressivos (bupropiona e sertralina). A combinação da ação noradrenérgica com a serotoninérgica pode ser particularmente mais provável de induzir uma mudança.

ESTRATÉGIA PARA TRATAR A DEPRESSÃO: QUANDO O CURTO PRAZO SE TORNA LONGO PRAZO

A necessidade de oferecer tratamentos comprovados traz à mente lamotrigina, quetiapina e olanzapina como primeira escolha. Como a depressão é frequentemente um problema de longo prazo, o tratamento eficaz em curto prazo geralmente se torna de longo prazo. Assim, faz sentido escolher intervenções com eficácia em curto e longo prazo. Quetiapina e lamotrigina se tornaram fármacos de primeira escolha por causa dos dados que mostram suas eficácias na prevenção de recidiva em longo prazo, como descrito a seguir. Por outro lado, geralmente é recomendado que os antidepressivos sejam interrompidos

após a resolução dos sintomas. A crença de que todos os antidepressivos desestabilizam a evolução da doença nos pacientes bipolares não é consistente com os dados atualmente disponíveis. De fato, os poucos dados controlados disponíveis indicam que, provavelmente, a desestabilização também resulta da interrupção dos antidepressivos após a recuperação. Só existe evidência de que os antidepressivos pioram a evolução nos pacientes com ciclagem rápida.

Quando os antidepressivos são interrompidos, recomenda-se que a dose seja reduzida lentamente ao longo de quatro semanas, se possível. Os antidepressivos podem ser interrompidos mais rapidamente se o paciente desenvolver mania.

Depressão refratária não é incomum. Infelizmente, não existem dados de estudos randomizados para guiar o tratamento dessa condição. Na ausência de diretrizes para o tratamento da depressão bipolar refratária, o tratamento pode seguir as recomendações para o tratamento da depressão refratária em geral.

Ainda não se sabe se o tratamento da depressão nos pacientes com transtorno bipolar deve ser diferente daquele dos pacientes com depressão unipolar. Pacientes com depressão bipolar e mania subclínica não parecem ter risco aumentado de piora dos sintomas com o uso de antidepressivos.

Pontos-chave – Tratamentos em curto prazo

- ▶ O objetivo do tratamento em curto prazo é reduzir a gravidade e diminuir a duração de um episódio agudo.
- ▶ Antipsicóticos, valproato, carbamazepina e lítio são antimaníacos. O contexto clínico e, se possível, as preferências do paciente e a experiência devem determinar a escolha do fármaco.
- ▶ Antipsicóticos podem ser preferidos nos pacientes com mania e muita agitação. Sintomas extrapiramidais (SEPs) devem ser evitados, se possível. Valproato também é eficaz na mania grave.
- ▶ Os antipsicóticos atípicos (aripirazol, asenapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona) mostraram-se eficazes como monoterapia em estudos controlados com placebo na mania e são menos prováveis de causarem SEPs do que, por exemplo, o haloperidol.
- ▶ Combinar um antipsicótico com lítio ou valproato pode melhorar a resposta ao tratamento. Combinações com aripirazol, asenapina, haloperidol, olanzapina, quetiapina ou risperidona mostraram-se superiores ao lítio ou ao valproato isoladamente, em especial quando a mania recidiva durante o tratamento de manutenção.

- ▶ Os benzodiazepínicos podem causar sedação e regularizar o sono quando associados aos fármacos antimaníacos. Eles devem ser suspensos após a resposta desejada ser atingida.
- ▶ Tratamentos em curto prazo para mania podem ser interrompidos após a remissão completa dos sintomas (geralmente 2 a 3 meses).
- ▶ Uma mudança de mania para depressão pode ocorrer durante a evolução da doença. São limitadas as evidências de que os antipsicóticos atípicos têm menor chance de causar isso do que os antipsicóticos típicos antigos.
- ▶ A eletroconvulsoterapia representa uma opção terapêutica importante para a mania e para os estados mistos resistentes ao tratamento ou que surgem na gravidez e, também, para a depressão grave.
- ▶ Quetiapina e lamotrigina são importantes opções para o tratamento da depressão bipolar.
- ▶ Os antidepressivos podem ser eficazes no tratamento de alguns casos de depressão bipolar, porém são melhores se utilizados em associação com um fármaco que reduz o risco de mania (lítio, valproato ou antipsicótico).
- ▶ O risco de mudança de depressão para mania é maior com fármacos com ação dupla, como os antidepressivos tricíclicos ou a venlafaxina, do que com os outros antidepressivos (particularmente ISRSs).
- ▶ Os dados disponíveis suportam evitar ou interromper o uso de antidepressivos nos pacientes com ciclagem rápida.

REFERÊNCIAS IMPORTANTES

- Bhagwagar Z, Goodwin GM. The role of lithium in the treatment of bipolar depression. *Clin Neurosci Res.* 2002;2:222-7.
- Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, et al. Mood-stabilizers reduce the risk of developing antidepressant induced maniform states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord.* 2001;63:79-83.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA.* 1994;271:918-24.
- Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, et al. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1537-47.
- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2003;17:149-73.

- Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry*. 1994;151:169-76.
- Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, et al. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:195-203.
- Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry*. 1994;164:549-50.
- Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry*. 2006;189:124-31.
- Prien RF, Caffey E-M Jr, Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;26:146-53.
- Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*. 2007;356:1711-22.
- Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, et al. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med*. 2000;Spec No:1-104.
- Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, et al. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2008;165:370-7.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, et al. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115:12-20.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, et al. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo controlled trials. *Bipolar Disord*. 2007;9:551-60.
- The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361:799-808.
- Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1179-86.
- Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, et al. Efficacy of quetiapina monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double blind, randomized, placebo controlled studies. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:769-82.

Tratamentos em longo prazo

O objetivo do tratamento do transtorno bipolar em longo prazo é reduzir o risco de recidiva, suicídio e mortalidade global. Isso também é chamado de estabilização do humor; fármacos eficazes na prevenção de recidivas em mania e depressão são também descritos como estabilizadores do humor.

O termo estabilizador do humor é um termo funcional que descreve, de forma conveniente, um grupo de medicamentos farmacologicamente diferentes, sendo esse um termo mais funcional do que termos como antipsicótico ou antidepressivo. Infelizmente, ele tem sido utilizado de forma indiscriminada para alguns anticonvulsivantes, como gabapentina e topiramato, com poucas evidências de que esses fármacos previnam recidivas. Por outro lado, o antipsicótico quetiapina demonstrou prevenir recidiva em mania ou depressão e, assim, é um estabilizador do humor. Na realidade, o uso prolongado de diversos fármacos isoladamente ou em associação pode contribuir para a estabilização do humor. O uso de terminologia mais neutra parece ser mais prudente.

No transtorno unipolar, a recidiva (retorno dos sintomas tratados em um episódio agudo) é frequentemente diferenciada da recorrência (reaparecimento dos sintomas após um período sustentado de remissão de um episódio índice). Essa distinção não é útil no transtorno bipolar, em que os episódios geralmente são frequentes. Assim nos referiremos ao tratamento em longo prazo para prevenção da recidiva.

A Figura 7.1 mostra um algoritmo para o tratamento em longo prazo baseado nas diretrizes da Associação Britânica de Psicofarmacologia. As principais medicações utilizadas no tratamento em longo prazo do transtorno

bipolar estão listadas na Tabela 7.1 (ver página 103), junto com alguns problemas relacionados à segurança.

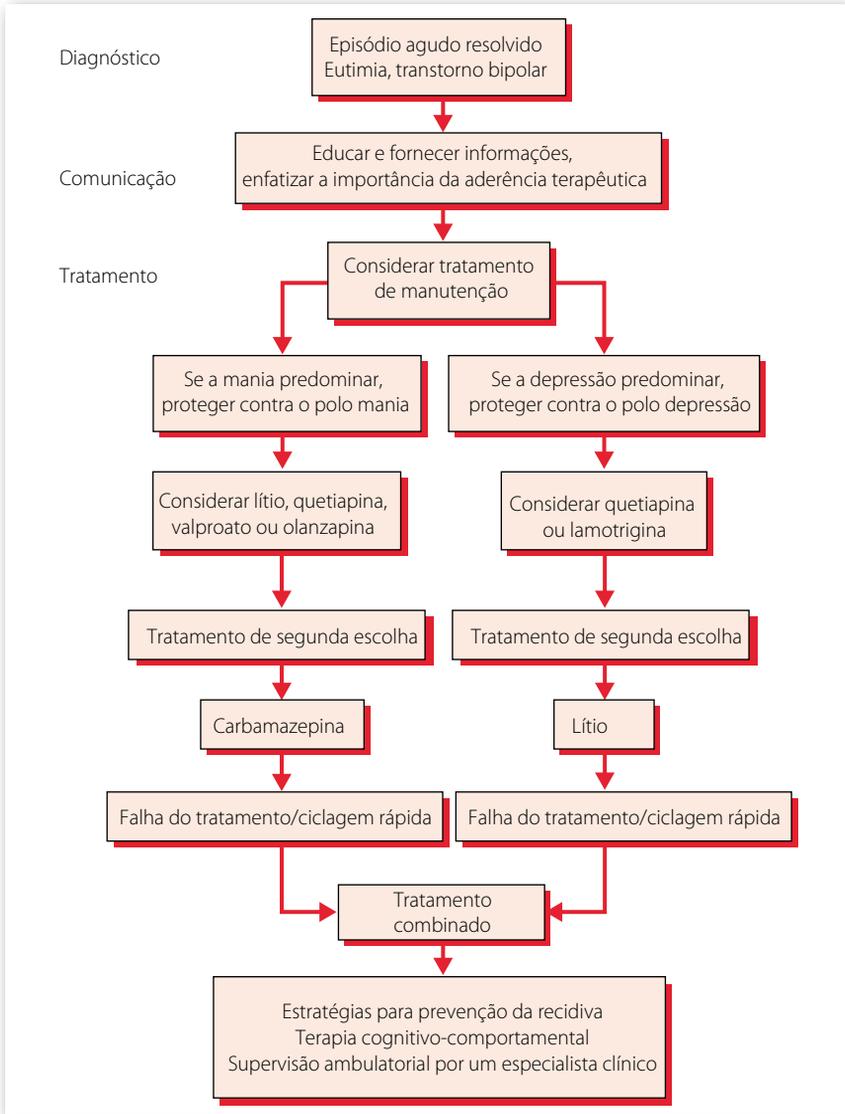


Figura 7.1. Esquema de tratamento em longo prazo – terapia de manutenção. Adaptado com permissão de: Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2003;17:149-73.

TRATAMENTO PROLONGADO COM LÍLIO

O lítio representa o clássico tratamento prolongado do transtorno bipolar tipo I. Um número adequado, mas não grande, de pacientes foi testado em estudos controlados com placebo. Em um ano, a recidiva foi de 40% nos pacientes em uso de lítio e de 61% naqueles recebendo placebo; a redução do risco relativo permaneceu constante em 33% no seguimento de dois a três anos. Os pacientes que usam o lítio com sucesso nesse período de tempo parecem se beneficiar do tratamento contínuo em longo prazo.

Na prevenção da recidiva, o lítio é provavelmente mais eficaz contra mania do que contra depressão (redução do risco relativo de 40% *vs.* 23%, respectivamente). Níveis plasmáticos de lítio abaixo de 0,5 mmol/l geralmente são muito baixos para serem eficazes, sendo recomendados níveis acima de 0,8 mmol/l. Porém, atingir níveis mais altos com presença de efeitos adversos significativos pode ser contraproducente. Deve ser utilizada a maior dose que produz efeitos adversos mínimos.

TRATAMENTO EM LONGO PRAZO COM ANTIPSICÓTICOS

Antipsicóticos clássicos frequentemente têm sido utilizados no tratamento em longo prazo do transtorno bipolar, às vezes em formulações de depósito. Porém, seu uso ainda não está estabelecido pela falta de evidências provenientes de estudos clínicos e pelo risco de discinesia tardia.

Os antipsicóticos atípicos têm sido bastante estudados recentemente. As indústrias farmacêuticas, com o objetivo de estender a licença de seus produtos para o tratamento da esquizofrenia para o tratamento do transtorno bipolar, têm fornecido grande quantidade de novos dados. Após o sucesso no tratamento da mania aguda, o aripiprazol e a olanzapina se mostraram eficazes em longo prazo em estudos controlados com placebo para prevenção da recidiva. Assim como o lítio, ambos parecem mais eficazes na prevenção da recidiva em mania do que em depressão. A quetiapina, em concordância com sua eficácia inesperada na depressão bipolar, mostrou-se eficaz na prevenção da recidiva em mania ou depressão, independentemente do polo do

episódio agudo índice, tanto em monoterapia como em associação ao lítio ou ao valproato.

Os antipsicóticos frequentemente são adequados para o tratamento em longo prazo dos pacientes bipolares com características psicóticas proeminentes. Além disso, a clozapina, utilizada em associação com o “tratamento habitual” com lítio ou anticonvulsivantes, mostrou-se superior ao “tratamento habitual” isolado em pacientes com transtorno bipolar resistente ao tratamento, incluindo pacientes com ciclagem rápida e com estados mistos, seguidos de um ano.

TRATAMENTO EM LONGO PRAZO COM ANTICONVULSIVANTES

Os anticonvulsivantes são geralmente descritos indiscriminadamente como estabilizadores do humor. Em parte, isso reflete a hipótese de que eles trabalham contra uma “instabilidade” que tem algo em comum com a epilepsia. Embora esse conceito seja heurísticamente útil, é improvável que ele seja verdadeiro. Os anticonvulsivantes previnem contra convulsões, mas não existem evidências de que eles revertam a instabilidade neuronal principal da epilepsia. Ao contrário dos antipsicóticos na mania, não existem evidências de efeito de classe dos anticonvulsivantes em qualquer fase do transtorno bipolar. Existem dados adequados de longo prazo que suportam o uso de anticonvulsivantes específicos.

O **valproato** (como o divalproato) foi estudado em um estudo randomizado, controlado com placebo, de longo prazo, o qual não teve poder suficiente para seu desfecho principal. Taxas de recorrência foram de 24% para valproato e de 38% para placebo. Embora a diferença não seja estatisticamente significativa, o estudo sugere uma redução do risco relativo de 37%, a qual é numericamente comparável à do lítio. Não é possível dizer se o valproato tem melhor eficácia na prevenção de mania ou de depressão.

Apesar de a evidência ser estatisticamente fraca, o valproato é amplamente utilizado na América do Norte e seu uso tem aumentado nos outros países. Ele tem reputação de melhor tolerância do que o lítio – certamente quando

o lítio é utilizado em doses que promovem níveis plasmáticos acima de 0,8 mmol/l. Porém, ele não está isento de efeitos adversos, especialmente ganho de peso. O valproato também está associado com aumento do risco de síndrome de ovários policísticos.

A **carbamazepina** foi o primeiro anticonvulsivante a ser recomendado para o tratamento em longo prazo do transtorno bipolar. Porém, é inferior ao lítio na prevenção de recidiva.

A **lamotrigina** tem um perfil novo na prevenção da recidiva. Ela é mais eficaz contra a depressão do que contra a mania. Dois estudos de longo prazo compararam o lítio e a lamotrigina com o placebo, um incluiu pacientes com episódio recente de depressão e o outro incluiu pacientes com episódio recente de mania. Os achados foram essencialmente os mesmos em ambos os estudos. No geral, o benefício do lítio e o da lamotrigina foram semelhantes, porém o efeito maior do lítio foi na prevenção da recidiva em mania e da lamotrigina foi na prevenção da recidiva em depressão.

TRATAMENTO EM LONGO PRAZO COM ANTIDEPRESSIVOS

A monoterapia com antidepressivos não é recomendada para pacientes com transtorno bipolar do tipo I. Um estudo pequeno, porém altamente conceituado, realizado há mais de 20 anos, ofereceu uma perspectiva negativa do tratamento em longo prazo com antidepressivo. Primeiro, ele mostrou que a imipramina isolada se associou a um número inaceitável de recidiva de mania no seguimento de um a dois anos; esse efeito foi menor quando associada ao lítio. Segundo, a associação de lítio com imipramina foi apenas um pouco mais eficaz que o lítio isoladamente na prevenção da recidiva em depressão. Ainda é incerto se os antidepressivos devem ou não ser utilizados no tratamento em longo prazo do transtorno bipolar, mesmo em associação com outros fármacos, já que não existe nenhum grande estudo que fez essa avaliação desde esse estudo inicial. Esse fato é surpreendente, considerando o grande fardo que os sintomas depressivos crônicos e os episódios depressivos recorrentes representam.

No entanto, o tratamento em longo prazo do transtorno bipolar tipo I com antidepressivos é comum na prática clínica. Dados do STEP-BD e do *Stanley Bipolar Network* sugerem que relativamente poucos pacientes têm benefício com o uso em longo prazo de antidepressivos. Porém, as evidências suportam o uso de profilaxia em longo prazo com antidepressivos nos pacientes bipolares que já estão em uso de lítio, valproato, carbamazepina ou antipsicóticos.

Pacientes com transtorno bipolar tipo II, e especialmente aqueles com depressão no espectro bipolar, não foram suficientemente estudados. É possível que o tratamento com antidepressivos seja eficaz sem a associação com um fármaco antimaníaco. Esse ponto merece mais estudos, à medida que os problemas com o diagnóstico diminuem.

TERAPIA COMBINADA EM LONGO PRAZO

A descoberta do lítio e seu *status* inicial como uma “droga maravilhosa” talvez tenham exagerado nossas percepções sobre a eficácia da monoterapia com lítio. De fato, menos de 30% dos pacientes em uso de lítio não apresentam recidivas em cinco anos de seguimento. Um princípio em outras áreas da medicina é que a associação de dois tratamentos parcialmente eficazes pode resultar em um bom tratamento. A mesma abordagem está sendo utilizada atualmente no tratamento do transtorno bipolar. Em nossa opinião, seria melhor basear nossa prática em revisões sistemáticas e, preferencialmente, em estudos randomizados com associações específicas. A terapia combinada pode facilmente virar uma polifarmácia bizarra e, até mesmo, representar um risco para os pacientes.

Estudos sistemáticos das combinações possíveis com os medicamentos disponíveis são cada vez mais necessários, por causa do aumento da pressão para intervir precocemente na história natural do transtorno bipolar. Pode ser necessária terapia combinada, o mais precocemente possível na evolução da doença, para a prevenção eficaz da progressão desta. Não sabemos qual combinação, se alguma, deve ser utilizada após o primeiro episódio. Para resolver essas incertezas, há amplo suporte para estudos simples com grandes

quantidades de pacientes com transtorno bipolar. Tais estudos necessitam da criação de redes colaborativas de médicos que possam incorporar métodos de estudos simples na prática clínica.

SUICÍDIO

O suicídio é um risco importante em longo prazo nos pacientes com transtorno bipolar tipo I e contribui para sua alta mortalidade. Seguimento em longo prazo de pacientes diagnosticados em internação hospitalar (o grupo com acometimento mais grave) apresenta taxas de suicídio ao redor de 10%. O suicídio está associado com depressão e estado misto. Assim, um tratamento adequado em longo prazo tem o potencial de reduzir o risco de suicídio, prevenindo novos episódios agudos ou reduzindo os sintomas crônicos. Estudos naturalistas sugerem que as taxas de suicídio são menores nos pacientes que recebem tratamento contínuo. No estudo SETP-BD, em 3.721 pacientes, com 5.642 pacientes-ano de seguimento, a taxa de tentativas de suicídio foi de 4,6 por 1.000 pacientes-ano e a taxa de suicídio foi de 1,4 por 1.000 pacientes-ano.

Uma importante questão é se o lítio tem eficácia na prevenção do suicídio, o que ainda não foi avaliado em estudo randomizado com grande número de pacientes. Um estudo caso-controle recente derivado do STEP-BD não encontrou evidência de efeito protetor do lítio, mas uma metanálise de estudos randomizados e naturalistas encontrou.

INTERROMPENDO O TRATAMENTO EM LONGO PRAZO

A suspensão do tratamento em longo prazo não está indicada nos casos com bom controle clínico da doença. Quando necessário, as doses devem ser diminuídas gradativamente, em especial no caso do lítio, quando existe um risco específico de recidiva da mania. Má aderência terapêutica é uma contraindicação ao uso do lítio, por causa do risco de novos episódios com a interrupção da medicação.

EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO EM LONGO PRAZO

Os efeitos adversos certamente contribuem para a má aderência terapêutica e podem oferecer riscos. O aumento das opções para tratamento em longo prazo e o uso frequente de associações oferecem novos desafios nesse campo. Além disso, existe um fundo de aumento da obesidade da população na maioria dos países desenvolvidos e de aumento da percepção de que os pacientes bipolares podem ter maior risco de diversos problemas de saúde.

Ganho de peso tem sido o principal problema associado com muitos fármacos utilizados no tratamento em longo prazo, como o lítio, o valproato e os antidepressivos tricíclicos. O ganho de peso não é um problema apenas estético; ele está associado a diversas alterações, que às vezes são descritas como síndrome metabólica. Elas incluem obesidade abdominal, dislipidemia, intolerância à glicose e hipertensão arterial, todos esses fatores de risco para doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral. A intolerância à glicose é precursora do diabetes tipo 2. O risco de complicações a partir de certo nível de obesidade depende da raça. Pacientes indianos, por exemplo, estão em risco com índice de massa corpórea (IMC) acima de 25, enquanto para os caucasianos esse nível é de 30.

Os antipsicóticos atípicos, especialmente clozapina, olanzapina e quetiapina (embora não se possa excluir nenhum antipsicótico, com exceção da ziprasidona), parecem contribuir independentemente para esses riscos. O uso deles aumenta a necessidade de monitorar a saúde física e tratar quando houver necessidade. Além disso, há preocupação de que os antipsicóticos possam aumentar o risco de cetoacidose por outros mecanismos, embora ainda mal compreendidos. É importante estar atento para a saúde física dos pacientes com transtorno bipolar. Diversos calendários para monitorização foram propostos e merecem consideração, embora nenhum seja baseado em evidências. Medida da circunferência abdominal, peso (IMC), sinais vitais e lípides séricos são, provavelmente, os indicadores mais sensíveis de aumento do risco metabólico relacionado ao tratamento e devem ser monitorados. Trocar o antipsicótico para reduzir os efeitos adversos metabólicos também deve ser considerado.

Discinesia tardia tem sido, e ainda permanece, uma grande preocupação nos pacientes tratados com antipsicóticos em longo prazo. O desenvolvi-

mento de SEPs agudos parece estar associado a maior risco de discinesia tardia. Os pacientes com transtorno bipolar têm risco um pouco maior, do que os pacientes com esquizofrenia, de efeitos adversos motores com o uso de antipsicóticos.

Evitar SEPs é uma indicação do uso de antipsicóticos atípicos, já que eles possuem uma relação terapêutica mais favorável do que os antipsicóticos clássicos. Também existem diferenças entre os antipsicóticos atípicos: por exemplo, a quetiapina e a clozapina têm menor capacidade intrínseca de ocupar os receptores de dopamina que a olanzapina e a risperidona; aumentar a dose da olanzapina e da risperidona pode causar efeitos motores, enquanto aumentar a dose da quetiapina e da clozapina não.

Hiperprolactinemia. Existe uma preocupação com o aumento da prolactina com o uso de alguns antipsicóticos, especialmente aqueles com alta afinidade para os receptores D_2 de dopamina. Isso tem sido associado com os antipsicóticos típicos, mas também é observado com a risperidona, por exemplo. A hiperprolactinemia causa um estado hipogonadal, que é mais evidente nas mulheres. Em longo prazo, isso pode predispor a desmineralização óssea e fraturas. Os antipsicóticos com menor afinidade para os receptores D_2 , como a clozapina e a quetiapina e o agonista parcial aripiprazol, têm menor probabilidade de causar esse problema com o uso prolongado.

O aumento do uso de antipsicóticos atípicos no tratamento em longo prazo complicará o tratamento clínico dos pacientes bipolares. Esses problemas e a carga adicional de efeitos adversos que vem junto com os tratamentos combinados necessitarão de uma cuidadosa avaliação da relação risco-benefício. A monitorização clínica e laboratorial já é realizada por causa do uso do lítio, mas como os problemas em longo prazo do lítio devem ser pesados contra aqueles da quetiapina, por exemplo, ainda é incerto.

MEDICAÇÕES NA GRAVIDEZ E APÓS O PARTO

Um dos dilemas clínicos mais comuns surge quando uma mulher com transtorno bipolar deseja engravidar ou já está grávida. A decisão sobre suspender ou não o tratamento em longo prazo deve ser tomada avaliando as priorida-

des clínicas e dependerá das preferências da paciente e de sua história prévia. Assim, não há uma regra única.

Os potenciais benefícios de manter o tratamento durante a gravidez é que a paciente permanece assintomática e desfruta de vínculo normal com a criança. O risco de malformações congênicas na população geral é de 2%-4% e aumenta com a idade materna, independentemente do uso de medicações. Estudos de coorte indicam que esse risco aumenta para 4%-12% nos bebês expostos ao lítio, para 11% naqueles expostos ao valproato e para 6% naqueles expostos à carbamazepina. Assim, a maioria das mulheres que utilizará esses fármacos durante a gravidez terá um bebê normal. A lamotrigina tem um risco discretamente menor do que os outros anticonvulsivantes, enquanto os riscos dos antipsicóticos e dos antidepressivos parecem ser menores. Porém, é difícil quantificar o significado de risco menor.

Se fosse sem riscos, a retirada da medicação seria um ato atraente. Infelizmente, a gravidez não é, como às vezes se acredita, um período de baixo risco para transtorno do humor. Pode ocorrer recidiva após a suspensão do tratamento em longo prazo e ela pode causar danos para o relacionamento mãe-feto diretamente ou via consumo de álcool, drogas ou nicotina. Além disso, o tratamento de um episódio agudo de mania ou depressão durante a gravidez pode necessitar do uso de uma combinação de medicamentos em doses mais altas do que aquelas utilizadas para o tratamento de manutenção.

Opções incluem substituição para medicamentos alternativos associados com menor risco para o feto antes da concepção, ou suspensão de algumas ou de todas as medicações antes da concepção e reintrodução após o primeiro trimestre ou imediatamente após o parto ou após o fim da amamentação. O uso de formulações de liberação lenta duas ou mais vezes ao dia pode diminuir os picos séricos do fármaco.

Mulheres em uso de lítio, valproato, carbamazepina ou lamotrigina durante o primeiro trimestre devem ser orientadas quanto ao diagnóstico pré-natal e ser submetidas a rastreamento com alfafetoproteína e ultrassonografia com 16-18 semanas de gestação. Suplementação com ácido fólico é recomendada para todas as mulheres grávidas e pode reduzir o risco de malformações do tubo neural, particularmente associadas ao uso de carbamazepina e valproato.

O parto aumenta o risco de episódio subsequente de mania e depressão e deve ser um momento para aumento da vigilância clínica por parte dos pacientes, cuidadores e médicos.

NEUROTOXICIDADE DA MEDICAÇÃO PSICOTRÓPICA MATERNA APÓS O PARTO

Cuidados pós-natal. Se a mulher estiver em uso de medicamentos até o parto, a vigilância pós-natal é essencial. Os relatos de problemas são anedóticos, porém os mecanismos são potencialmente atribuíveis à toxicidade, à abstinência ou a uma combinação de fatores. Os benzodiazepínicos podem causar depressão respiratória neonatal, sonolência, hipotonia ou síndrome de abstinência. Existem relatos de que os antipsicóticos podem causar SEP e de que os antidepressivos podem causar retenção urinária e obstrução intestinal funcional. O lítio tem sido associado a bócio tireoidiano, hipotonia e cianose. A carbamazepina pode causar sangramento neonatal. Os antidepressivos estão associados com relatos de tremores, má alimentação, choro e convulsão.

Amamentar requer que a mãe entenda os potenciais riscos de toxicidade para o bebê e a necessidade de vigilância contínua. Todos os fármacos entram no leite materno, porém a relação entre os níveis plasmáticos da mãe e do bebê varia bastante e a frequência de efeitos adversos não é conhecida. Existem relatos esporádicos, por exemplo, de toxicidade pelo lítio, disfunção hepática pela carbamazepina e trombocitopenia ou anemia pelo valproato. Em geral, os riscos para o bebê são os mesmos de qualquer paciente exposto ao fármaco. Tais riscos devem ser pesados contra os benefícios da amamentação. Em virtude de sua estreita faixa terapêutica, o lítio tem sido considerado uma contraindicação relativa à amamentação, já que sua presença no leite materno é de 40% da concentração sérica materna.

Pontos-chave – Tratamentos em longo prazo

- ▶ Tratamento em longo prazo com medicamentos apropriados é recomendado no início da doença e é aceitável para pacientes e familiares.
- ▶ No transtorno bipolar tipo I, o lítio previne a recidiva em mania. Ele é relativamente menos eficaz na prevenção da depressão, porém pode reduzir o risco de suicídio.
- ▶ A quetiapina, em monoterapia ou em associação ao lítio ou ao valproato, reduz o risco de recidiva em mania e depressão.
- ▶ Olanzapina, aripiprazol e valproato podem ser tão eficazes quanto o lítio na prevenção da recidiva em mania.
- ▶ A lamotrigina é mais eficaz para prevenir depressão do que mania no tratamento em longo prazo.
- ▶ A carbamazepina é menos eficaz que o lítio.
- ▶ Quando o risco de recidiva em depressão grave é alto, uso de antidepressivos nos pacientes em que houve boa resposta na fase aguda pode ser mantido em longo prazo, em associação com um fármaco com eficácia antimaníaca.
- ▶ Não é recomendada a suspensão do tratamento em longo prazo se houver uma boa resposta clínica.
- ▶ Tratamento em longo prazo com sucesso parece necessitar de terapia combinada. No momento, existem poucas evidências para guiar a prática, além das preocupações com a segurança e a evolução dos casos individuais.
- ▶ A saúde física dos pacientes bipolares pode ser comprometida pela medicação utilizada em longo prazo; monitorização dos fatores de risco cardiovasculares deve ser realizada, especialmente nos grupos com altas taxas de obesidade.
- ▶ Recomenda-se monitorização dos riscos metabólicos e outras toxicidades nos pacientes em tratamento contínuo.
- ▶ Não existe uma regra simples para determinar se o tratamento deve ser suspenso durante a gravidez: há necessidade de julgamento clínico pesando os riscos e o benefício e considerando as preferências das pacientes e a história prévia.

Tabela 7.1**Medicamentos utilizados no tratamento em longo prazo**

Informações adicionais sobre os medicamentos

Para novos fármacos (antipsicóticos atípicos), os médicos devem pesquisar as bulas e as evidências que estão surgindo. Efeitos adversos não esperados nos pacientes bipolares devem ser relatados para a autoridade competente. Existe bastante experiência acumulada para guiar o uso do lítio, porém ele é potencialmente tóxico e processos são possíveis se procedimentos aceitáveis não forem seguidos.

A experiência com o uso de anticonvulsivantes nos pacientes bipolares está crescendo, mas ela é muito maior na epilepsia. Se houver dúvidas, consulte a bula ou a indústria farmacêutica para os mais recentes dados sobre segurança.

	Lítio	Valproato
Contraindicações significativas	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência renal • Alteração eletrolítica • Infarto agudo do miocárdio • <i>Miastenia gravis</i> • Gravidez 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência hepática • Coagulopatia
Interações medicamentosas	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos • AINHs • Carbamazepina • Antagonistas do canal de cálcio • Inibidores da ECA • Metronidazol • Neurolépticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Inibe o metabolismo hepático • Aumenta os níveis de: <ul style="list-style-type: none"> – Ácido acetilsalicílico – Anticoagulantes – Ácidos graxos – Lamotrigina – Amônia
	Carbamazepina	Lamotrigina
Contraindicações significativas	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência cardíaca, renal ou hepática • Coagulopatia 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência hepática • Insuficiência renal
Interações medicamentosas	<ul style="list-style-type: none"> • Induz o CYP • Reduz os níveis de: <ul style="list-style-type: none"> – Antipsicóticos – Lamotrigina – Contraceptivos orais – Muitos outros • Os níveis da carbamazepina podem aumentar quando o CYP é bloqueado por: <ul style="list-style-type: none"> – Fluoxetina – Valproato – Anti-histamínicos H₂ – Eritromicina – Isoniazida – Propoxifeno – Antagonistas do canal de cálcio • Carbamazepina + lítio podem causar <i>rash</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Valproato reduz o metabolismo, portanto utilizar metade da dose • Cuidado quando utilizar com carbamazepina <ul style="list-style-type: none"> – Pode ser necessário dobrar a dose, mas os efeitos adversos podem aumentar

→
Continua

	Lítio	Valproato
Efeitos adversos mais comuns	<ul style="list-style-type: none"> • Irritação gastrointestinal • Sedação • Tremores • Outros efeitos importantes: <ul style="list-style-type: none"> – Ganho de peso – Edema – Acne – Psoríase – Poliúria – Polidipsia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tremores • Tontura • Sedação • Náuseas/vômitos • Dor gastrointestinal • Cefaleia • Aumento de transaminases
Efeitos adversos mais graves	<ul style="list-style-type: none"> • Intoxicação aguda: <ul style="list-style-type: none"> – Convulsão – Coma – Morte • Sequela da intoxicação: <ul style="list-style-type: none"> – Renal – Cardíaca – Neurológica • Em níveis terapêuticos: <ul style="list-style-type: none"> – Inibição da tireoide – Insuficiência renal – Arritmias – Teratogenicidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Supressão da medula óssea • Trombocitopenia • Prolongamento do tempo de coagulação • Pancreatite • Perda de cabelo • Ganho de peso • Teratogenicidade
	Carbamazepina	Lamotrigina
Efeitos adversos mais comuns	<ul style="list-style-type: none"> • Tontura • Sedação • Alteração da marcha • Falta de coordenação • Déficit cognitivo • Visão embaçada/diplopia • Aumento das transaminases • Gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> – Náusea – Anorexia – Dor 	<ul style="list-style-type: none"> • Tontura • Ataxia • Sedação • Insônia • Náuseas/vômitos
Efeitos adversos mais graves	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia aplástica • Agranulocitose • Trombocitopenia • Hepatite • Efeitos adversos na pele: <ul style="list-style-type: none"> – <i>Rash</i> (prurido, eritematoso) – Eritema multiforme ou nodoso – Necrólise epidérmica tóxica – Síndrome de Stevens-Johnson • Hiponatremia • Alteração da função tireoidiana • Edema • Arritmia, bloqueio AV • Alopecia • LES • Potencial teratogenicidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Stevens-Johnson • Outros efeitos importantes: <ul style="list-style-type: none"> – <i>Rash</i> – Visão embaçada/diplopia – Esofagite

→
Continua

	Lítio	Valproato
Início do tratamento em longo prazo	<p>Avaliação pré-tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Eletrólitos • Hormônios tireoidianos • Creatinina • Urina I • ECG, se houver indicação clínica <p>Dose inicial</p> <ul style="list-style-type: none"> • 400 mg à noite e, após, aumentar gradativamente até a dose máxima bem tolerada <p>Dose de manutenção habitual</p> <ul style="list-style-type: none"> • 800-1.200 mg, menor nos idosos 	<p>Avaliação pré-tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Plaquetas • Transaminases <p>Dose inicial</p> <p>250-500 mg duas vezes ao dia Considerar dose única à noite</p> <p>Aumento rápido alternativo</p> <p>Dia 1: dose única 20 mg/kg; dias 2-4: continuar com dose dividida duas vezes ao dia Nível alvo: > 80 µg/ml</p> <p>Durante o aumento considerar os níveis séricos do valproato Dose de manutenção habitual: 1.250 mg/dia ou maior</p>
Exames laboratoriais no seguimento	<ul style="list-style-type: none"> • Lítio sérico a cada 3 meses e a cada 12 meses quando indicado clinicamente • Hormônios tireoidianos • Creatinina • Urina I • Hemograma (esperar neutrofilia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma e transaminases a cada 6-12 meses ou se indicado clinicamente
	Carbamazepina	Lamotrigina
Início do tratamento em longo prazo	<p>Avaliação pré-tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Plaquetas • Transaminases • Urina I <p>Dose inicial</p> <p>400 mg à noite Aumentar gradativamente até a resposta clínica, a cada 7-14 dias (não específica a algum nível sérico)</p> <p>Dose de manutenção habitual</p> <p>800 mg ou maior</p>	<p>Avaliação pré-tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não há necessidade de exames laboratoriais <p>Dose inicial</p> <p>25 mg/dia por 2 semanas, após 50 mg/dia por 2 semanas, após aumentar 100 mg a cada semana até a dose de manutenção habitual</p> <p>Durante o aumento: não são necessários exames laboratoriais</p> <p>Dose de manutenção habitual</p> <p>200-400 mg/dia Se associado a valproato, diminuir a dose pela metade Se associado a carbamazepina, dobrar a dose (cuidado para que os efeitos adversos não aumentem)</p>
Exames laboratoriais no seguimento	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar hemograma e transaminases periodicamente 	<p>Potencialmente útil (em especial se a lamotrigina foi administrada em associação com algum fármaco que altere o metabolismo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Níveis séricos • Transaminases

→
Continua

	Lítio	Valproato
Pontos a serem abordados na educação do paciente	<p>Esperar (um ou mais)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tremor discreto • Sede • Irritação gastrointestinal • Sedação <p>Avisar o médico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tremor moderado • Alteração da fala • Espasmos musculares • Alteração no equilíbrio hídrico • Perda de memória • Lesões de pele • Edema <p>Discutir</p> <ul style="list-style-type: none"> • Racional dos exames laboratoriais • Controle de peso • Importância do sódio • Potencial teratogenicidade 	<p>Esperar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sedação • Tremor • Sintomas gastrointestinais <p>Avisar o médico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematomas fáceis • Inchaço abdominal • Lesões de pele • Icterícia • Edema (facial) <p>Discutir</p> <ul style="list-style-type: none"> • Programa de controle de peso • Interações medicamentosas comuns • Potencial teratogenicidade • Uso de vitaminas/minerais (ácido fólico, selênio, zinco)
	Carbamazepina	Lamotrigina
Pontos a serem abordados na educação do paciente	<p>Esperar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sedação • Sintomas gastrointestinais • Tontura <p>Avisar o médico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesões de pele • Icterícia • Perda da coordenação • Palpitações • Edema facial <p>Discutir</p> <ul style="list-style-type: none"> • Importância do programa de controle de peso • Interações medicamentosas comuns • Potencial teratogenicidade • Uso de vitaminas/minerais (ácido fólico, selênio, zinco) 	<p>Esperar (transitório)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insônia/sedação • Náuseas • Tontura <p>Avisar o médico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesões de pele • Hematomas fáceis • Inchaço abdominal • Icterícia • Edema (facial) <p>Discutir</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interações medicamentosas comuns • Uso de vitaminas/minerais (ácido fólico, selênio, zinco)

AINH: anti-inflamatórios não hormonais; AV: atrioventricular; CYP: citocromo P450; ECA: enzima conversora de angiotensina; ECG: eletrocardiograma; LES: lúpus eritematoso sistêmico.

REFERÊNCIAS IMPORTANTES

- Altshuler L, Kiriakos L, Calcagno J, et al. The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:612-6.
- Austin MP, Mitchell PB. Use of psychotropic medications in breastfeeding women: acute and prophylactic treatment. *Aust N Z J Psychiatry*. 1998;32:778-84.
- Buse JB. Metabolic side effects of antipsychotics: focus on hyperglycemia and diabetes. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(Suppl 4):37-41.
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al. A re-evaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*. 1994;271:146-50.
- Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003;361:653-61.
- Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*. 2003;290:1467-73.
- Goodwin GM. Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. 1994;164:149-52.
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders – a randomised study. *J Affect Disord*. 1997;43:151-61.
- Marangell LB, Dennehy EB, Wisniewski SR, et al. Case-control analyses of the impact of pharmacotherapy on prospectively observed suicide attempts and completed suicides in bipolar disorder: findings from STEP-BD. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:916-22.
- Okuma T, Kishimoto A. A history of investigation on the mood stabilizing effect of carbamazepine in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;52:3-12.
- Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:1096-104.
- Smith S. Effects of antipsychotics on sexual and endocrine function in women: implications for clinical practice. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(3 Suppl 1):S27-32.
- Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1817-24.
- Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord*. 2006;8:721-39.

O futuro

Os capítulos anteriores forneceram uma visão global do transtorno bipolar: sua natureza como um problema clínico, nossas tentativas de classificá-lo, de entender suas causas e, mais importante, como achamos que ele deve ser tratado. Esperamos ter feito uma abordagem científica da psiquiatria baseada no que funcionou para outros problemas médicos, como diabetes e cardiopatias. Acreditamos que essa abordagem está começando a funcionar para o transtorno bipolar também.

As descobertas que esperamos que façam grande diferença nos próximos anos estão em três categorias: genética, neurociência e estudos clínicos. Acreditamos que elas mudarão a prática médica para melhor e, assim, esperamos que os pacientes e os médicos se esforcem para que o trabalho seja feito. Trabalhar para o progresso pode parecer supérfluo, mas criar regras éticas desnecessárias de um lado e ser populista anticiência do outro pode ameaçar a pesquisa em todas as áreas que acreditamos serem importantes para o transtorno bipolar, especialmente na Europa.

GENÉTICA

Os psiquiatras geneticistas, talvez por muito tempo, prometeram muito e entregaram pouco. O projeto Genoma Humano e os avanços tecnológicos que ele estimulou levaram-nos perto de compreender as associações genéticas moleculares do transtorno bipolar. Essas associações provavelmente poderão

nos fazer entender a etiologia em todos os níveis possíveis. Simplificando, isso pode transformar o diagnóstico, já que poderemos ver rapidamente até onde nossos subtipos do fenótipo estão refletidos na variação genética. A genética também fornecerá uma série de alvos terapêuticos ainda desconhecidos no transtorno bipolar. Talvez ela revele segredos importantes sobre o desenvolvimento e as funções do cérebro.

A variação genética também pode ser utilizada para modificar os efeitos ambientais e o tratamento. Assim, farmacogeneticistas podem surgir para mostrar como devemos escolher entre diferentes tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, já que alguns genótipos apresentarão melhor resposta particular a determinado tratamento. Esperamos que a heterogeneidade de resposta, que atualmente podemos apenas testemunhar, venha a ser esclarecida pela genotipagem. Assim, ela informará como selecionar o tratamento mais eficaz para determinado paciente. A maior ameaça para esse desenvolvimento é clara: o número de genes envolvido é muito grande e os efeitos genéticos individuais são muito pequenos. O desafio é traduzir as pequenas certezas dos projetos genéticos atuais em melhorias para os pacientes.

NEUROCIÊNCIA

A neurociência oferece uma visão integrada e essencialmente única de como o cérebro funciona, embora ela se baseie na experiência de disciplinas tradicionalmente separadas. Avanços em psicologia cognitiva, psicofarmacologia, imagem cerebral e biologia celular muito provavelmente mudarão nosso entendimento do que está por trás do humor e da emoção. A melhora na compreensão do funcionamento do cérebro/mente quebrará, inevitavelmente, algumas barreiras conceituais atuais do entendimento da doença psiquiátrica. É particularmente importante que identifiquemos a patologia funcional do transtorno bipolar, já que isso provavelmente mudará o modo como definimos os desfechos nos estudos de tratamento e o nosso entendimento de como o tratamento funciona. As estratégias atuais enfatizam o tratamento e a prevenção das recidivas. Aspectos incapacitantes da evolução em longo prazo, como sintomas depressivos crônicos ou déficit cognitivo permanente, podem se tornar importantes alvos terapêuticos no futuro.

MELHORA NO TRATAMENTO

Finalmente, desejamos ver melhoras no tratamento. Enfatizamos como os cuidados podem ser melhorados com bom senso, intervenções psicológicas estruturadas e esperamos ver progresso adicional nessa direção. No entanto, o transtorno bipolar é uma doença determinada biologicamente e esperamos ver o uso mais eficaz de medicamentos nos próximos anos. Isso pode vir da neurobiologia – da translação de achados básicos para a clínica – e melhora na seleção dos pacientes. Atualmente, existe um intervalo significativo entre os estudos clínicos mostrando benefícios médios em populações não selecionadas de pacientes com transtorno bipolar tipo I e II e o paciente individual que tentamos tratar da melhor forma na prática clínica.

Os pacientes individuais às vezes evoluem muito melhor que a média com o tratamento em monoterapia ou combinado; outros evoluem muito pior. Em ambos os casos não se sabem os motivos reais disso, e esse é o conhecimento que buscamos, e nossos pacientes também.

Concluindo, este livro foi escrito em um momento em que estamos nos aproximando de um consenso entre os médicos que tratam o transtorno bipolar. O acúmulo de novas evidências – os fatos rápidos fornecidos aqui – tornou isso possível. Consenso implica concordância naquilo que sabemos e, também, às vezes de forma interessante, naquilo que precisamos saber. Esperamos ter deixado claro que não existe motivo para a complacência e que a agenda de pesquisa atual é empolgante. Apenas o comprometimento com a pesquisa clínica psiquiátrica de agências financiadoras, serviços de saúde, indústria, médicos e pacientes criará o conhecimento que precisamos para inovação e melhora.

REFERÊNCIAS IMPORTANTES

- Dawson GR, Goodwin GM. Experimental medicine in psychiatry. *J Psychopharmacol.* 2005;19:565-6.
- Flint J, Munafò MR. The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol Med.* 2007;37:163-80.
- Goodwin GM, Geddes JR. What is the heartland of psychiatry? *Br J Psychiatry.* 2007;191:189-91.

Insel TR, Charney DS. Research on major depression: strategies and priorities. JAMA. 2003;289:3167-8.

Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. Nat Rev Neurosci. 2006;7:818-27.

Watson JD. Genes and politics. J Mol Med. 1997;75:624-36.

UK

British Association for Psychopharmacology

36 Cambridge Place, Hills Road
Cambridge CB2 1NS
Tel: +44 (0)1223 321268
www.bap.org.uk

Electronic Medicines Compendium

List of all licensed medications
available in the UK
www.emc.medicines.org.uk

MDF The BiPolar Organisation

Castle Works, 21 St George's Road
London SE1 6ES
Toll-free: 0808 802 1983
www.mdf.org.uk

Mind

Leading mental health charity in England and Wales
15–19 Broadway
London E15 4BQ
Tel: +44 (0)20 8519 2122
MindinfoLine: 0845 766 0163
info@mind.org.uk
www.mind.org.uk

Netdoctor

Information and news on depression, discussion forums and chatrooms, support services and an 'ask the expert' service
www.netdoctor.co.uk/depression

NHS Evidence – mental health

A specialist library at the Health Information Resources website
www.library.nhs.uk

PsychNet-UK

Mental health and psychology directory
Toll-free: 0845 122 8622
www.psychnet-uk.com

USA

American Psychiatric Association

1000 Wilson Boulevard, Suite 1825
Arlington, VA 22209-3901
Tel: +1 703 907 7300
apa@psych.org
www.psych.org

American Psychological Association

750 First Street NE
Washington, DC 20002-4242
Toll-free: 1 800 374 2721
Tel: +1 202 336 5500
www.apa.org

Depression and Bipolar Support Alliance

US patient organization with many useful links
730 N. Franklin Street, Suite 501
Chicago, IL 60654-7225
Toll-free: 1 800 826 3632
www.dbsalliance.org

**Massachusetts General Hospital Bipolar Clinic & Research Program
Information on research and treatment, including the STEP-BD**

program (www.stepbd.org), and
many useful links
50 Staniford St, Suite 580
Boston, MA 02114
Tel: +1 617 726 5855
www.manicdepressive.org

Medscape

A large US database linked to other useful medical databases
www.medscape.com/psychiatry

National Alliance on Mental Illness

3803 N. Fairfax Dr., Ste. 100
 Arlington, VA 22203
 Helpline: 1 800 950 6264
 Tel: +1 703 524 7600
www.nami.org

International

Balance NZ
 New Zealand bipolar and depression network
www.balance.org.nz

Beyond Blue

Australian national depression initiative
www.beyondblue.org.au

Bipolar Significant Others

Information and support for friends and family of adults with bipolar disorder
www.bpsso.org

Child and Adolescent Bipolar Foundation

Information and support for families raising children with, or at risk of, bipolar disorder
www.bpkids.org

Pendulum

An online support group for individuals with bipolar disorder
www.pendulum.org

Society for Manic Depression Comprehensive resource directory on depression

www.societymd.org

Conflitos de interesse

Os autores estão conscientes das controvérsias atuais sobre conflitos de interesse na literatura científica, especialmente na literatura médica. Consideramos que temos opiniões independentes e as expressamos o mais honestamente possível neste livro. Entretanto, como a maioria, senão todos, dos adultos responsáveis em posições profissionais, temos potenciais conflitos de interesse. Por conflitos de interesse, queremos dizer relacionamentos, alianças ou hostilidade com grupos particulares, organizações ou interesses, as quais podem influenciar nossos julgamentos ou ações. Esse assunto é obviamente mais importante quando tais interesses são privados e/ou podem resultar em ganho pessoal. Identificamos uma hierarquia de tais possíveis interesses ao declararmos o nosso.

Guy Goodwin

- Tenho participação na P1Vital, uma companhia com interesse na área da psicofarmacologia.
- Atuei, no último ano, como consultor pago da AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck, Roche, Servier e Wyeth. Eu também aconselhei a GlaxoSmithKline, a Janssen e a Lilly no passado.
- Atuei como perito para a Pfizer e a Lilly.
- Tenho ou tive acordos com a Sanofi para receber Depakote para um estudo clínico independente e com a Servier para conduzir uma pesquisa médica experimental.
- Aceitei muitos convites pagos para dar palestras em simpósios apoiados pela indústria.

- Ocasionalmente aceitei viagem ou hotelaria não relacionadas a palestras de uma indústria farmacológica.
- Meu emprego principal é na *Oxford University* e no *National Health Service* na Inglaterra.

Gary Sachs

- Minha família tem participação substancial na Concordant Raters Systems, LLC. Tenho patente em ferramentas de sistemas inventadas para treinamento e monitorização de avaliadores no uso de escalas em estudos clínicos.
- Nem eu nem meus familiares temos outras patentes ou invenções, nem nenhuma outra companhia com interesse na área de psicofarmacologia.
- Nunca aceitei ganhos pessoais de nenhuma companhia com interesse em psicofarmacologia.
- Atuei no último ano como membro do conselho consultivo ou como consultor da Abbott Laboratories, AstraZeneca, Janssen, Lilly, Pfizer, Repligen, Sanofi Aventis, Sepracor, Takeda e Wyeth. No passado, também fui consultor para Elan, Memory Pharmaceuticals e Solvay.
- Atualmente, conduzo estudos financiados pelo *National Institute of Mental Health* e Repligen.
- Sou membro do comitê de palestrantes ou proferi palestras patrocinadas por Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen, Lilly, Memory Pharmaceutical, Pfizer, Sanofi-Aventis e Wyeth.
- Meu emprego principal é no Massachusetts General Hospital e Harvard University nos Estados Unidos.

Apêndice: Nomes genéricos e comerciais dos fármacos

Nome genérico	Nome comercial nos Estados Unidos	Nome comercial no Reino Unido
Fármacos utilizados no tratamento de pacientes com transtorno bipolar		
Aripirazol	Abilify	Abilify
Asenapina	Saphris	Ainda não disponível
Bupropiona	Wellbutrin Zyban	Zyban
Carbamazepina	Atretol Carbatrol Epitrol Tegretol Equetro	Teril Retard Tegretol
Clorpromazina	Thorazine	Largactil
Citalopram	Celexa	Cipramil
Clonazepam	Klonopin	Rivotril
Clozapina	Clozaril	Clozaril
Escitalopram	Lexapro	Cipraxex
Fluoxetina	Prozac	Prozac
Fluvoxamina	Luvox	Faverin
Gabapentina	Neurontil	Neurontin
Haloperidol	Haldol	Dozic Haldol Serenace
Lamotrigina	Lamictal	Lamictal
Lítio (carbonato/citrato)	Eskalith Eskalith CR Lithobid	Camcolit Li-liquid Liskonum Priadel
Lorazepam	Ativan	Ativan
Moclobemida	-	Manerix
Olanzapina	Zyprexa	Zyprexa
Oxcarbazepina	Trileptal	Trileptal
Paliperidona	Invega	Invega
Paroxetina	Paxil	Seroxat
Fenelzina	Nardil	Nardil
Quetiapina	Seroquel	Seroquel
Risperidona	Risperdal	Risperdal
Sertralina	Zoloft	Lustral
Trancilpromina	Parnate	Parnate
Valproato	Depakote	Depakote
Ziprasidona	Geodon	Não disponível

Outros fármacos citados no texto		
Anfetamina	Adderal Dexedrine Focalin	Dexedrine
Levodopa	Atamet Sinemet	Madopar Sinemet
Topiramato	Topamax	Topamax

Índice remissivo

A

abuso de álcool 22, 25, 63
abuso de substâncias 21, 22, 41, 52
ácido fólico, suplementação 102
aconselhar 68
aderência terapêutica 65, 68, 80
adolescentes 43-6
adultos jovens 43-6
aliança terapêutica 59, 61
alterações na insulina 37
amamentação 100, 101
amigos 63
anfetamina 32, 120
Angst, Jules 11, 13, 41
anticonvulsivantes
 depressão aguda 84, 85
 mania aguda 77-9
 na gravidez 99, 100
 tratamento em longo prazo 95, 96
antidepressivos
 indução de mania 23, 24, 87
 na gravidez/pós-parto 99, 100
 suspensão 88
 tratamento em curto prazo 82-5
 tratamento em longo prazo 97
antidepressivos tricíclicos (ATC) 98
antipsicóticos 6, 62
 depressão aguda 84, 85, 87
 efeitos adversos 99, 100
 estados mistos 81
 mania aguda 75, 76-82
 na gravidez/pós-parto 99, 100

 tratamento em longo prazo 92
 ver também antipsicóticos atípicos
antipsicóticos atípicos
 depressão aguda 84, 85, 87
 efeitos adversos 99, 100
 estados mistos 77, 81
 mania aguda 33, 76-82
 tratamento em longo prazo 92, 95
aripirazol 119
artistas famosos 52
asenapina 76, 88
atividade, padrões de 64
automonitorização 64

B

benzodiazepínicos 64
 mania aguda 75, 78, 81
 toxicidade neonatal 101
bifeprunox 86
bipolar 6
bupropiona 84, 87, 119

C

carbamazepina 119
 contraindicações 103
 efeitos adversos 104
 interações medicamentosas 103
 na gravidez/pós-parto 99, 100
 tratamento agudo 75, 78, 79, 86
 tratamento em longo prazo 92, 96, 105
carbonato de lítio 121
caso índice 5
ciclagem rápida 5, 20, 21

ciclagem ultrarrápida 5
citalopram 84, 119
citrato de lítio 77
 efeitos adversos 98, 99
 gravidez e após 99, 100
 interrupção 98, 99
 tratamento em longo prazo 93-100
clientes 57
clonazepam 77, 119
clorpromazina 74, 119
clozapina 94, 98, 119
 efeitos adversos 98, 99
comorbidade 21-4, 52
compositores 52, 55
conhecimento, aumentando 60-2
consumidores 57
corticotropina 35
cortisol 35, 36
crianças 43-6
criatividade 51-8
cuidado pós-natal 101

D

déficit cognitivo 5, 34, 79
déficit funcional 79
delírios 16, 19
depakote *ver* valproato
depressão
 diagnóstico de maior 18, 19
 epidemiologia 41, 42
 genética 27-30
 mudança para mania 87
 perspectiva do paciente 49
 psicofarmacologia 32-3
 refratária 88
 tratamento 82-8
depressão maníaca 12
diabetes tipo 2 37, 98

diagnóstico 13-25

em crianças 43-6

diagnósticos dos Eixos I/II 6
diretrizes da *British Association for Psychopharmacology* 82, 83, 91, 92

discinesia tardia 6, 76, 93, 99

disfunção tireoidiana 36, 37

distúrbios do sono 37, 62

dopamina 32, 33

drogas estimulantes 22, 45

E

educação, paciente 59-61

eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) 6, 31

eletroconvulsoterapia (ECT) 6, 82, 85

endógeno 7

epidemiologia 41-6

escitalopram 84, 119

escritores 52

esquizofrenia 6, 11, 12, 16
genética 27-30

estabilizadores do humor 86, 91, 94

estados mistos

diagnóstico 18

tratamento 74-8, 82-3

estigma 53-5

estudo clínico randomizado

controlado 7

etiologia 27-39

eutímia 7

exógeno 7

F

família 30, 51, 67, 68

farmacocinética 7

farmacogenética 109-10

fenelzina 84, 119

fluoxetina 84-6, 119

fluvoxamina 122

função endócrina 35-6

G

gabapentina 78, 91, 119

ganho de peso 19, 78, 95, 98

genética 31, 50, 109, 110

glutamato 33

gravidez 100, 102

H

habilidades, paciente 62-4

haloperidol 76, 80, 88, 119

hereditariedade 27-30

hiperprolactinemia 99

hipertireoidismo 36-7

hipnóticos 62

hipomania 9

diagnóstico 17

expansão do conceito 41, 42

perspectiva do paciente 52

subclínico 20

hipotireoidismo 21, 36

hormônio liberador de
tireotropina 36

I

imipramina 95

incidência 41, 42

inibidores da monoamina
oxidase (iMAOs) 84, 85

inibidores seletivos da
recaptação de serotonina
(ISRSs) 83, 84, 88

internação hospitalar 74

irritabilidade 17, 43, 45

J

Jamison, Kay 51

K

Kraepelin, Emil 11-12

L

lamotrigina 119

contraindicações 103

depressão aguda 82-5, 87-9

efeitos adversos 104

interações medicamentosas
103

mania aguda 79

na gravidez 99, 100

tratamento em longo prazo
92, 96, 105

levodopa 23, 119

lítio 33, 36, 119

contraindicações 103

depressão aguda 85-7

efeitos adversos 98, 104

interações medicamentosas
103

mania aguda 75, 76, 78, 79

na gravidez 99, 100

prevenção de suicídio 97

suspensão 97, 98

tratamento em longo prazo
93-96, 105

lorazepam 119

Lowell, Robert 51, 54

M

mania 7

diagnóstico 15-7

induzida por antidepressivos
18, 19, 78

induzida por drogas 23, 24

induzida por tratamento 87
perspectiva do paciente 49,
51-5

psicofarmacologia 32, 33
refratária 82

tratamento 74-84

Manual Diagnóstico e

Estatístico das Doenças
Mentais, 4ª edição (DSM-IV)
7, 15

melhora dos cuidados 57-65

mollobemida 84, 119

modelo médico 15, 69

N

neonatos, risco de toxicidade
101

norepinefrina (noradrenalina)
37, 39

neurobiologia 32, 34,

neurociência 29, 105

neuroimagem 34, 38,

neuropatologia funcional 38

O

obesidade 22, 37, 98, 10

olanzapina 119

depressão aguda 84-8

efeitos adversos 98, 99

estados mistos 81

mania aguda 76, 77, 79
tratamento em longo prazo 95
ônus da doença 43
oxcarbazepina 79, 119

P

parto, prescrição após 99, 100
pacientes
 experiências 51, 55
 perspectiva 49-57
 uso do termo 55, 56
paliperidona 119
paroxetina 84, 119
placebo 7
Plath, Sylvia 54
poetas 52-4
prolactina 28, 90, 119
psicoeducação 68-70
psicofarmacologia 32-4
psicose 6
psicose afetiva 11, 16
psicose induzida por drogas
22, 23
psiquiatria científica 49-51

Q

quetiapina 119
 depressão aguda 82-99
 efeitos adversos 99, 100
 estados mistos 81
 mania aguda 76, 77, 79
 tratamento em longo prazo
 93-6

R

recuperação 69
recidiva
 durante/após gravidez 99,
 100
 prevenção 91-9
ressonância magnética nuclear
(RMN) 7, 35
ressonância magnética nuclear
funcional (RMNf) 8, 34

retardo psicomotor 8, 19
risco de doença cardiovascular 98
risperidona 76, 78, 86, 88,
99, 119
ritmos biológicos 37

S

serviço, usuários 57
serotonina 33, 34
sertralina 87, 119
síndrome dos ovários
policísticos 37, 96
síndrome metabólica 98
sintomas extrapiramidais (SEP)
7, 76, 78-80, 82, 100
Styron, William 54
suicídio 19, 51-5, 97
*Systematic Treatment
Enhancement Program for
Bipolar Disorder* (STEP-BD) 84

T

tabela do humor 64
terapia centrada na família 68
terapia cognitivo-
comportamental (TCC) 8, 66
terminologia 56-9
teste de supressão com
dexametasona 35, 35
topiramato 79, 91, 119
trabalho, capacidade de 69
tranilcipromina 84, 119
transtorno bipolar menor 19, 20
transtorno bipolar não
especificado 9, 19, 46
transtorno bipolar tipo I 8
 diagnóstico 15-7
 epidemiologia 41, 42
transtorno bipolar tipo II 8
 diagnóstico 17
 epidemiologia 41, 42
transtorno de personalidade
borderline 24

transtorno do controle de
impulsos 22
transtorno esquizoafetivo 16, 28
transtorno unipolar 8
transtornos de ansiedade 21
transtornos de personalidade
23, 24
tratamento
 aderência terapêutica 65-8, 81
 curto prazo 73-90
 longo prazo 91-99
 melhoras futuras 109, 110
tratamento combinado
 curto prazo 80
 longo prazo 97, 98
tratamentos em curto prazo
73-88
triptofano 33, 34

U

usuários do serviço 57

V

valproato 119
 contraindicações 103
 depressão aguda 84, 85
 efeitos adversos 99, 104
 interações medicamentosas
 103
 mania aguda 75, 78, 80-2
 na gravidez/pós-parto 99,
 100
 tratamento em longo prazo
 74, 76, 105
valproato de sódio *ver* valproato
venlafaxina 87

W

Woolf, Virginia 54

Z

ziprasidona 76, 78, 88, 98,
119

Quetipin

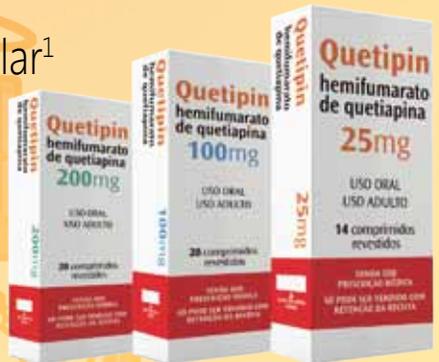
hemifumarato
de quetiapina

Em todas as fases da jornada do transtorno bipolar^{1,2}

Primeira linha no tratamento
de todas as fases do transtorno bipolar¹

Quetipin oferece um custo
60% mais acessível comparado ao referênciã e
39% mais acessível comparado ao genérico³

PMC com 18% de ICMS³:
Quetipin 25mg caixa com 14 comprimidos - R\$ 17,76
Quetipin 100mg caixa com 28 comprimidos - R\$ 120,80
Quetipin 200mg caixa com 28 comprimidos - R\$ 205,34



QUETIPIN é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Interação medicamentosa: outros medicamentos de ação central e álcool.

Contraindicação: hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto

QUETIPIN® comprimidos 25mg, 100mg e 200mg (quetiapina). Indicações: Tratamento da esquizofrenia e adjuvante no tratamento dos episódios de mania ou depressão associados ao transtorno afetivo bipolar. Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. Cuidados e advertências: QUETIPIN não é indicado para pacientes idosos com demência relacionada à psicose. Deve ser usado com cautela em idosos, pacientes com insuficiência hepática, doença cardiovascular, cerebrovascular, com antecedente de convulsões ou em situações que levem a hipotensão. Durante o tratamento com Quetipin, o paciente não deve operar máquinas ou dirigir veículos. Pacientes com alto risco para pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento. Quetipin só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios justificarem os riscos potenciais. Reações Adversas: Hiperglicemia, ganho de peso, aumento de triglicérides e colesterol, boca seca, constipação, tontura, sonolência, leucopenia, neutropenia, sintomas extrapiramidais, discenesia tardia, astenia, elevação das transaminases, hipotensão ortostática, taquicardia, disartria, convulsão, hiperprolactinemia, priapismo galactorréia, síndrome neuroléptica maligna, reações anafiláticas. Interações medicamentosas: Bebidas alcoólicas, tioridazina, carbamazepina, fenitoína, cetoconazol, rifampicina, barbitúricos, anti-fúngicos azóis, antibióticos macrolídeos e inibidores da protease (tratamento de portadores de HIV). Posologia: Esquizofrenia: QUETIPIN deve ser administrado duas vezes ao dia e a dose total diária para os quatro dias iniciais do tratamento é: 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (dia 4). A partir do 4º dia, a dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de 300 mg a 450 mg/dia. Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente, a dose pode ser ajustada na faixa de 150 a 750 mg/dia. Transtorno afetivo bipolar (episódios de mania): QUETIPIN deve ser administrado duas vezes ao dia e a dose total diária para os quatro dias iniciais do tratamento é: 100 mg (dia 1), 200 mg (dia 2), 300 mg (dia 3) e 400 mg (dia 4). Outros ajustes de dose até 800 mg/dia no 6º dia não devem ser maiores que 200 mg/dia. Transtorno bipolar (episódios de depressão): QUETIPIN deve ser administrado em dose única noturna e ser titulada em: 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (dia 4). Pode ser titulado até 400 mg no dia 5 e até 600 mg no dia 8. Deve ser usado com cautela em pacientes com problemas no fígado e em pacientes idosos. USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. Registro MS Nº 1.0298.0380. Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446. Para maiores informações antes de sua prescrição, favor ler a bula completa do produto. A PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Registrado e fabricado por: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Comercializado por: Sanofi-Aventis Comercial e Logística Ltda. Última revisão: 13/02/2012

Referências: 1. Yatham LN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. Bipolar Disord. 2009 May;11(3):225-55. 2. Bula do Quetipin 3. Revista ABC Farma. 2012;Abr;20(248).

Código: 520962 - BR-QUE-12.06.02

Abril 2012

