

# Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos

## *Bipolar disorder: a review of conceptual and clinical aspects*

Nayanne Beckmann Bosaipo<sup>1</sup>, Vinícius Ferreira Borges<sup>1</sup>, Mario Francisco Juruena<sup>1,2</sup>

### RESUMO

Esta revisão tem o objetivo de introduzir aspectos históricos, epidemiológicos e etiológicos do transtorno bipolar, além de apresentar a caracterização e curso da doença e algumas questões relativas ao diagnóstico, tratamento e prognóstico. O Transtorno Bipolar (TB) é caracterizado por graves alterações de humor, que envolvem períodos de humor elevado e de depressão intercalados por períodos de remissão. O transtorno se diferencia em dois tipos principais: o Tipo I, em que ocorrem episódios de mania, e o Tipo II, em que a elevação do humor é mais branda e breve, caracterizando episódios de hipomania. O conceito de espectro bipolar amplia a classificação do TB, incluindo padrões clínicos e genéticos. O TB é uma doença comum, que atinge cerca de 30 milhões de pessoas no mundo, afetando homens e mulheres de modo diferente. As causas do TB incluem uma interação de fatores genéticos e ambientais, distinguindo-o como um transtorno complexo e multideterminado. O diagnóstico segundo os critérios do DSM-5 envolve a identificação de sintomas de mania ou hipomania e da avaliação do curso longitudinal da doença. A depressão é geralmente o quadro mais comum e persistente entre os pacientes bipolares. Embora não existam sintomas específicos que distingam a depressão unipolar da depressão bipolar, foram encontradas características clínicas típicas de cada manifestação (e.g., perfil dos sintomas, história familiar, e curso da doença). O diagnóstico precoce e o tratamento dos episódios agudos de humor melhoram significativamente o prognóstico. O tratamento de primeira escolha é com medicamentos estabilizadores de humor, anticonvulsivantes e antipsicóticos atípicos. A combinação de medicamentos com intervenções psicossociais tem se mostrado efetiva. Não obstante, o uso de antidepressivos em monoterapia não é recomendado.

**Palavras-chave:** Transtorno Bipolar. Depressão Bipolar. Psicose, Maníaco-Depressiva. Transtorno Maníaco.

1. Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
2. Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, King's College London, United Kingdom

CORRESPONDÊNCIA:  
Prof. Dr. Mario F. Juruena  
Saúde Mental - USP  
Rua Tenente Catão Roxo, 2650  
CEP: 14051-140 - Ribeirão Preto/SP  
e-mail: juruena@fmrp.usp.br

Recebido em 08/02/2016  
Aprovado em 22/08/2016

## ABSTRACT

This review aims to introduce historical, epidemiological and etiological aspects of bipolar disorder, also to present the characterization and course of the disease, as well as some issues related to the diagnosis, treatment and prognosis. Bipolar disorder (BD) is characterized by severe mood disturbances, involving periods of elevated mood and depression intercalated with periods of remission. The disorder is distinguished into two main types: Type I, in which episodes of mania occur; and Type II, in which mood elevation is milder and briefer, characterizing episodes of hypomania. The concept of bipolar spectrum extends the classification of BD, including clinical and genetic patterns. BD is a common disease that strikes about 30 million people worldwide, affecting men and women differently. The causes of BD include the interaction of genetic and environmental factors, distinguishing it as a complex and multidimensional disorder. The diagnosis according to DSM-5 involves the identification of mania or hypomania symptoms and the longitudinal evaluation of the disease course. Depression is usually the most common and persistent condition among bipolar patients. Although there are no specific symptoms that distinguish unipolar depression from bipolar depression, typical clinical features of each manifestation were found (e.g., symptom profile, family history, and disease course). Early diagnosis and the treatment of acute mood episodes significantly improve the prognosis. The first choice treatment involves mood stabilizers, anticonvulsants and atypical antipsychotics. The combination of medication with psychosocial interventions has been proved effective. However, the use of antidepressant monotherapy is not recommended.

**Keywords:** Bipolar Disorder. Depression, Bipolar. Manic-Depressive Psychosis. Manic Disorder.

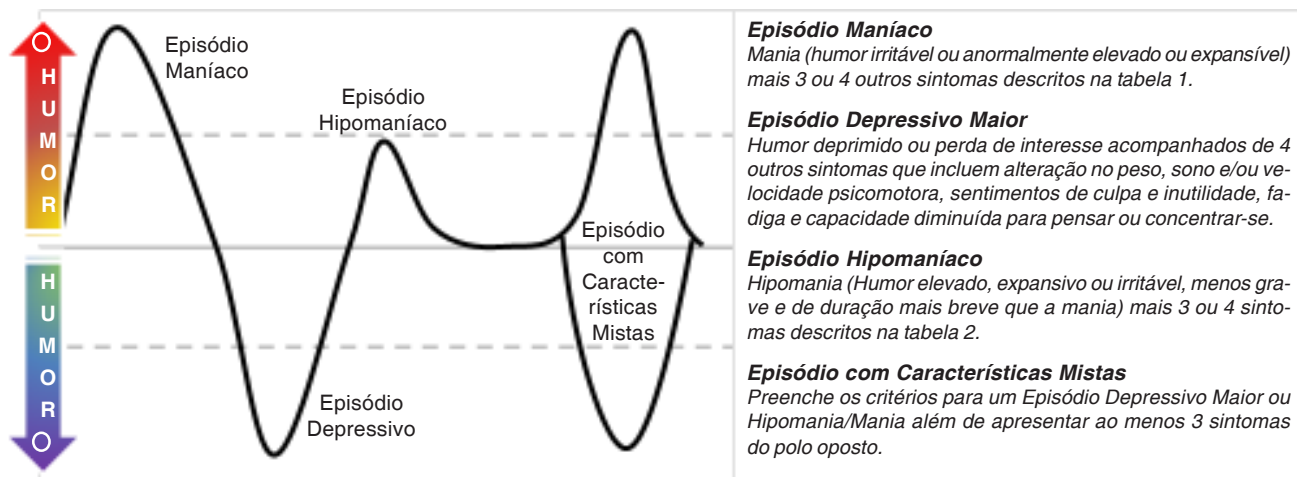
## Introdução

O *Transtorno Bipolar* (TB), também conhecido como “transtorno afetivo bipolar” e originalmente chamado de “insanidade maníaco-depressiva”, é uma condição psiquiátrica caracterizada por alterações graves de humor, que envolvem períodos de humor elevado e de depressão (polos opostos da experiência afetiva) intercalados por períodos de remissão, e estão associados a sintomas cognitivos, físicos e comportamentais específicos.<sup>1,2</sup>

De acordo com a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM 5), o transtorno se diferencia em dois tipos principais: o Tipo I, em que a elevação do humor é grave e persiste (mania), e o Tipo II, em que a elevação do humor é mais branda (hipomania).<sup>3</sup> A utilização do especificador “com características mistas” se aplica aos estados em que há a ocorrência concomitante de sintomas maníacos e depressivos, embora estes sejam vistos como polos opostos do humor. Já o quadro de Transtorno Ciclotímico se caracteriza pela alternância entre períodos hipomaníacos e depressivos ao longo de pelo menos dois anos em adultos (ou um ano em crianças) sem, entretanto, atender os critérios para um episódio de mania, hipomania ou depressão maior.<sup>3</sup> Vide figura 1.

O DSM 5 inclui ainda a categoria “outro transtorno bipolar e transtorno relacionado especificado” para classificar quadros atípicos, marcados pela ocorrência de sintomas que não preenchem os critérios de duração e frequência mínimos para caracterizar sequer um episódio de hipomania.<sup>3</sup> Quadros semelhantes a esses, além de outros que não se encaixariam adequadamente nas categorias de classificação previstas no DSM, poderiam encontrar lugar dentro da ideia de um espectro bipolar representado por um *continuum* de condições que interligariam a depressão à esquizofrenia.<sup>4,5,6</sup>

O recente conceito de espectro bipolar compreende pessoas com depressão recorrente grave, tal como na depressão unipolar clássica, porém com histórico familiar de TB ou mania induzida por antidepressivos e uma série de outras características de bipolaridade relacionadas aos sintomas depressivos, incluindo o curso ou resposta a tratamentos, como: características mistas ou melancólicas, início precoce, múltiplos episódios, baixa tolerância ou pouca resposta a antidepressivos.<sup>5</sup> A proposta do espectro bipolar pode ser melhor compreendida como princípio de organização para a tarefa de categorizar as diferentes formas do TB ao longo de um mesmo espectro.<sup>4</sup> Cabe notar que, apesar de vários autores considerarem a validade de “constructo” do espec-



**Figura 1: Episódios de humor no Transtorno Bipolar.** O curso da doença de um paciente pode ser registrado em gráfico de humor. Desse modo, um exemplo de como o humor pode variar é da hipomania para mania no topo da figura, para a eutimia (ou humor normal) no meio, e para a depressão na extremidade inferior da figura. (Adaptado de Stahl, 2013)

tro bipolar,<sup>4,5,6</sup> essa nomenclatura não consta nas versões atuais dos principais manuais diagnósticos psiquiátricos (i.e., “Classificação Internacional de Doenças – CID” e “Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM”).

## História

A base do conceito moderno da “insanidade maníaco-depressiva” remonta a meados do século XIX, quando o psiquiatra/neurologista francês Jules Baillarger descreveu um novo tipo de insanidade, denominada “*la folie à double forme*” (forma dual de insanidade), cuja principal característica era a ocorrência de episódios de mania e depressão em um mesmo paciente.<sup>7</sup> Na mesma época, acusando Baillarger de plágio, outro psiquiatra francês, Jean-Pierre Falret, publicou um artigo em que descreveu praticamente o mesmo transtorno, o qual chamou de “*la folie circulaire*” (insanidade circular).<sup>7,8</sup> Apesar das similaridades, cabe notar que o conceito de Falret se diferenciava do anterior na medida em que considerava “os intervalos lúcidos” entre as fases de mania e depressão, mesmo que elas estivessem separadas por um longo período de tempo.<sup>9</sup>

Esses conceitos foram aprimorados pelo psiquiatra alemão Emil Kraepelin, que estudou o curso natural da doença e distinguiu as psicoses em dois grandes grupos: *demência precoce* e *insanidade maníaco-depressiva*.<sup>10</sup> As classificações atuais dos transtornos mentais, ainda são baseadas na

categorização de Kraepelin, que enfatizou a importância do quadro clínico e do curso longitudinal das doenças.<sup>9</sup>

## Epidemiologia

Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que o TB atinge aproximadamente 30 milhões de pessoas em todo o mundo, estando entre as maiores causas de incapacidade.<sup>11</sup> Dados extraídos de uma amostra combinada de onze países revelaram que as taxas de prevalência ao longo da vida do *transtorno bipolar tipo I* (TB-I), *transtorno bipolar tipo II* (TB-II), *transtorno bipolar subsindrômico* (TB-sub) e do *espectro bipolar* (EB) foram de 0,6%, 0,4%, 1,4% e 2,4% respectivamente. Já as taxas de prevalência anual do TB-I, TB-II, TB-sub e do EB caíram para 0,4%, 0,3%, 0,8%, e 1,5% respectivamente.<sup>12</sup> No Brasil, mais especificamente na cidade de São Paulo, a taxa encontrada de prevalência do TB (sem diferenciar os subtipos) ao longo da vida foi de 1% e a prevalência anual foi de 0,5%.<sup>13</sup>

Dados mundiais mostraram que o TB afeta homens e mulheres de forma diferente. Verificou-se que as taxas de prevalência do TB-I e do TB-sub ao longo da vida foram maiores nos homens, enquanto as mulheres apresentaram taxas mais elevadas do TB-II. No que se refere a outras características sociodemográficas, cabe acrescentar que não foram encontradas diferenças significativas ao

se correlacionar o EB com o estado civil, a ocupação e a renda familiar.<sup>12</sup> Um estudo em particular mostrou também que o risco de se desenvolver o TB é maior em adultos jovens, em que pelo menos metade dos casos se iniciam antes dos 25 anos de idade.<sup>14</sup>

Quanto às comorbidades associadas ao TB, dados globais mostraram que 76,5% das pessoas que se encaixam no diagnóstico do EB também apresentaram outros transtornos ao longo da vida. As comorbidades mais frequentes ao EB são: os transtornos de ansiedade (62,9%), os transtornos comportamentais (44,8%) e os transtornos relacionados ao abuso de substâncias (36,6%). Ademais, foram encontradas similaridades no padrão das comorbidades referentes aos transtornos de ansiedade e abuso de substância entre os diversos países estudados.<sup>12</sup>

## Etiologia

O TB é um transtorno complexo e multiterminado, causado pela interação de fatores genéticos e ambientais.<sup>15</sup> Estudos com gêmeos indicaram que os transtornos do espectro bipolar são hereditários, com incidência superior a 80% em gêmeos idênticos, caindo para 6% em parentes de primeiro grau.<sup>2</sup> O surgimento e a evolução do TB são possivelmente influenciados pelo trauma precoce, por eventos aversivos significativos da vida e pelo uso indevido de álcool e drogas. O aparecimento da doença pode ser particularmente influenciado pelo estresse sofrido no final da adolescência, mas os primeiros episódios de mania podem se manifestar ao longo de toda a vida.<sup>2</sup> Foi demonstrado que o risco de desenvolver TB-II é maior entre familiares de pessoas com a doença. Em contraste, o desenvolvimento do TB-I e do Transtorno Depressivo Maior tende a ter menos relação com a genética. Os fatores genéticos podem ainda influenciar a idade de início do Transtorno Bipolar.<sup>6</sup>

## Caracterização da doença

O humor elevado ou irritável pode ser classificado como *mania* ou *hipomania*, dependendo de sua gravidade e da presença de sintomas psicóticos. Classifica-se como mania o estado severo de humor elevado ou irritabilidade, associado ou não a sintomas psicóticos, que provocam alterações no

comportamento e na funcionalidade do indivíduo. A duração do estado de mania deve ser de no mínimo uma semana, estando o humor elevado ou irritabilidade presente na maior parte do dia, quase todos os dias. O critério de duração mínima é dispensável se a hospitalização se fizer necessária. Na hipomania as elevações de humor e os distúrbios comportamentais/funcionais são menos graves e com duração mais breve que o estado de mania (quatro dias consecutivos), o que geralmente não coloca a pessoa perante atenção médica. No entanto, a hipomania pode progredir para a mania.<sup>1</sup> Cabe destacar que a presença de sintomas psicóticos é sempre indicativa de quadro grave e, ainda que os demais sintomas de ativação não sejam tão proeminentes, automaticamente descarta a possibilidade de episódio hipomaniaco. Este é um engano cometido com frequência na clínica psiquiátrica, principalmente entre profissionais menos experientes.

De modo semelhante ao Transtorno Depressivo, apesar da variação no humor ser um aspecto marcante no Transtorno Bipolar, existem muitos outros aspectos que devem ser considerados. A quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) apresenta uma lista de sintomas que, combinados à elevação do humor ou irritabilidade, caracterizam um Episódio de Mania ou Episódio Hipomaniaco, conforme detalhado nas tabelas 1 e 2.<sup>3</sup>

No polo oposto, os quadros de depressão do TB, também chamados de Episódio Depressivo Maior, são caracterizados pelo humor deprimido ou perda de interesse/prazer por quase todas as atividades durante pelo menos duas semanas. Além disso, o indivíduo pode apresentar perturbações nas funções vegetativas, incluindo: alterações no apetite ou peso, no padrão de sono e atividade psicomotora; diminuição da energia; sentimento de culpa e/ou desvalia; dificuldade para pensar ou concentrar-se ou tomar decisões; pensamentos recorrentes sobre a morte, ideação, planos ou mesmo tentativas suicidas.<sup>3</sup>

O especificador “com características mistas” se aplica a situações em que ocorrem durante a vigência de um episódio maniaco, hipomaniaco ou depressivo pelo menos três sintomas relacionados ao polo oposto de humor. Em função do prejuízo acentuado e da gravidade clínica da mania plena, o DSM 5 recomenda adotar o diagnóstico de episódio

maníaco com características mistas para os indivíduos que apresentam sintomas que satisfazem simultaneamente os critérios de mania e depressão.<sup>3</sup>

## Diferenças entre a depressão unipolar e depressão bipolar

A distinção entre depressão unipolar e depressão relacionada ao TB é fundamental para a definição do tratamento e para o prognóstico. No entanto, cabe notar que elas não podem ser seguramente distinguidas uma da outra com base apenas nos sintomas.<sup>1</sup> Uma revisão abrangente de estudos que comparam a depressão unipolar e bipolar apontou que, embora não existam sintomas específicos que distinguem a depressão nos dois transtornos, é provável que existam características clínicas (perfil dos sintomas, história familiar, e curso da doença) típicas em cada manifestação.<sup>16</sup>

Enquanto cerca de metade dos pacientes com TB apresentam no início da doença um episódio de mania, a outra metade apresenta sintomas de depressão, podendo ser erroneamente diagnosticados como depressivos “unipolares”.<sup>3</sup> Por esse motivo, um grande número de pacientes com TB é tratado exclusivamente com antidepressivos e tem seu quadro agravado em função do tratamento. Cabe notar ainda que muitas pessoas podem apresentar vários episódios depressivos antes que ocorra o primeiro episódio subsequente de mania ou hipomania.<sup>17</sup>

Alguns fatores podem indicar que um paciente em primeiro episódio depressivo pode estar na verdade apresentando TB. Uma vez que o TB é uma doença com carga genética forte, considerar a história familiar do paciente pode ser um indicativo com 56% de sensibilidade e 98% de especificidade.<sup>18</sup> A idade de início do episódio depressivo também pode ser sugestiva do TB. Em um estudo de segui-

### Tabela 1: Critérios Diagnósticos para Episódio Maníaco

- A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária).
- B. Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável do comportamento habitual:
  1. Autoestima inflada ou grandiosidade.
  2. Redução da necessidade de sono (exemplo: sente-se descansado com apenas três horas de sono);
  3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.
  4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.
  5. Distrabilidade (exemplo: a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.
  6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora (exemplo: atividade sem propósito não dirigida a objetivos).
  7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (exemplo: envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).
- C. A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou existem características psicóticas.
- D. O episódio não é atribuível a aos efeitos fisiológicos de uma substância (exemplo: droga de abuso, medicamento, outro tratamento) ou a outra condição médica.

**Nota:** Um episódio maníaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (exemplo: medicamento, eletroconvulsoterapia), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento é evidência suficiente para um episódio maníaco.

Fonte: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5º ed. APA, 2014

**Tabela 2: Critérios Diagnósticos para Episódio Hipomaniaco**

- A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade ou energia com duração mínima de quatro dias consecutivos e presente na maior parte do dia, quase todos os dias.
- B. Durante o período de perturbação do humor e aumento de energia e atividade, três (ou mais) dos sintomas do critério B para episódio Maníaco (quatro se o humor é apenas irritável) persistem, representam uma mudança notável em relação ao comportamento habitual e estão presentes em grau significativo.
- C. O episódio está associado a uma mudança clara no funcionamento que não é característica do indivíduo quando assintomático.
- D. A perturbação do humor e a mudança no funcionamento são observáveis por outras pessoas.
- E. O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização. Existindo características psicóticas, por definição, o episódio é maníaco.
- F. O episódio não é atribuível a aos efeitos fisiológicos de uma substância (exemplo: droga de abuso, medicamento, outro tratamento).

**Nota:** Um episódio hipomaniaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (exemplo: medicamento, eletroconvulsoterapia), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um diagnóstico de episódio hipomaniaco. Recomenda-se, porém, cautela para que 1 ou 3 sintomas (principalmente aumento da irritabilidade, nervosismo ou agitação após uso de antidepressivo) não sejam considerados suficientes para o diagnóstico de episódio hipomaniaco nem necessariamente indicativos de uma diátese bipolar.

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

Fonte: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5º ed. APA, 2014

mento durante 15 anos, 46% das pacientes jovens que foram hospitalizadas com depressão unipolar apresentaram pelo menos um episódio de hipomania ou mania no período.<sup>19</sup> Outros fatores que podem indicar um TB incluem o início no pós-parto, a presença de sintomas psicóticos durante o episódio depressivo e a ocorrência de depressão transgeracional ou em muitas pessoas da mesma família.<sup>18</sup>

Considerar o espectro bipolar parece ser um ponto chave para distinguir pacientes depressivos unipolares de bipolares na prática clínica. Nesse sentido, o conceito de espectro bipolar chama a atenção para a história familiar de TB em parentes de primeiro grau, personalidade hipertímica, episódio depressivos recorrentes e breves, depressão de subtipo atípica com sintomas psicóticos e de início antes dos 25 anos, e tolerância/resistência a antidepressivos.<sup>6</sup>

## Diagnóstico

O DSM-5 apresenta o *transtorno bipolar e transtornos relacionados* separadamente dos transtornos depressivos – colocando-o entre os capítu-

los que abordam os transtornos do espectro da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos e o capítulo sobre os transtornos depressivos – em consideração ao seu lugar como “ponte” entre essas duas classes diagnósticas, no que se refere à sintomatologia, história familiar e fatores genéticos. O DSM-5 inclui os seguintes diagnósticos: *transtorno bipolar tipo I, transtorno bipolar tipo II, transtorno ciclotímico, transtorno bipolar e transtorno relacionado induzido por substância/medicamento, transtorno bipolar e transtorno relacionado devido a outra condição médica, outro transtorno bipolar e transtorno relacionado especificado, e transtorno bipolar e transtorno relacionado não especificado*.<sup>3</sup> A tabela 3 apresenta uma descrição resumida de cada subtipo.

## Curso da doença

O curso clínico do TB pode variar bastante. Embora o TB possa começar ao longo do ciclo de vida, estudos apontam que os sintomas da doença surgem mais cedo do que no Transtorno Depressivo Maior.<sup>20</sup> A idade média do primeiro episódio do

**Tabela 3: Classificação diagnóstica do transtorno bipolar e transtornos relacionados**

<b>Transtorno</b>	<b>Definição</b>
Transtorno bipolar tipo I	Distúrbio de humor em que se verifica a ocorrência de pelo menos um episódio maníaco, que pode ter sido precedido ou sucedido de episódios hipomaníacos ou depressivos.
Transtorno bipolar tipo II	Distúrbio de humor recorrente, constituído por um ou mais episódios depressivos maiores e pelo menos um episódio hipomaníaco.
Transtorno ciclotímico	Distúrbio de humor fluutuante, envolvendo períodos com sintomas hipomaníacos que não preenchem os critérios para um episódio hipomaníaco; e períodos com sintomas depressivos que não satisfazem os critérios para um episódio depressivo maior.
Transtorno bipolar e transtorno relacionado induzido por substância/medicamento	Distúrbio de humor cujas características diagnósticas são essencialmente as mesmas que as de mania, hipomania ou depressão. Contudo, evidências provenientes da história clínica e de exames físicos ou laboratoriais, apontam que: (a) os sintomas se desenvolveram durante ou logo após a intoxicação por substância ou exposição a uma medicação; (b) a substância/medicamento envolvido é capaz de produzir tais sintomas.
Transtorno bipolar e transtorno relacionado devido a outra condição médica	Distúrbio de humor que ocorre como consequência fisiopatológica direta de uma outra condição médica, comprovada por evidências provenientes da história clínica, de exames físicos ou laboratoriais.
Outro transtorno bipolar e transtorno relacionado especificado	Diagnóstico atribuído quando os sintomas característicos do transtorno bipolar e transtorno relacionado (que causam sofrimento clinicamente significativo, prejuízo nas áreas social, ocupacional ou outras áreas importantes do funcionamento) não preenchem completamente os critérios para qualquer tipo de transtorno dessa classe, e o clínico <b>escolhe comunicar</b> a razão específica pela qual a manifestação não preenche os critérios para qualquer transtorno bipolar ou relacionado.
Transtorno bipolar e transtorno relacionado não especificado	Diagnóstico atribuído quando os sintomas característicos do transtorno bipolar e transtorno relacionado (que causam sofrimento clinicamente significativo, prejuízo nas áreas social, ocupacional ou outras áreas importantes do funcionamento) não preenchem completamente os critérios para qualquer tipo de transtorno dessa classe, e o clínico <b>escolhe não comunicar</b> a razão específica pela qual a manifestação não preenche os critérios para qualquer transtorno bipolar ou relacionado, pois não há informação suficiente para fazer um diagnóstico mais específico.

Fonte: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5<sup>o</sup> ed. APA, 2014

TB-I é 18 anos, enquanto no TB-II o início dos sintomas ocorre em torno dos 25 anos de idade. O aparecimento dos primeiros sintomas maníacos (ex.: desinibição sexual ou social) no fim da idade adulta ou na terceira idade pode indicar a existência de outras condições médicas, tal como quadros de demência fronto-temporal, ou de ingestão/abstinência de substância e devem ser investigados.<sup>3</sup>

Apesar da caracterização do TB ser baseada em sintomas de mania ou hipomania, a depressão é geralmente o quadro mais comum e persistente entre os pacientes com TB, e também a principal causa de incapacitação.<sup>21</sup> Particularmente no TB-II, é

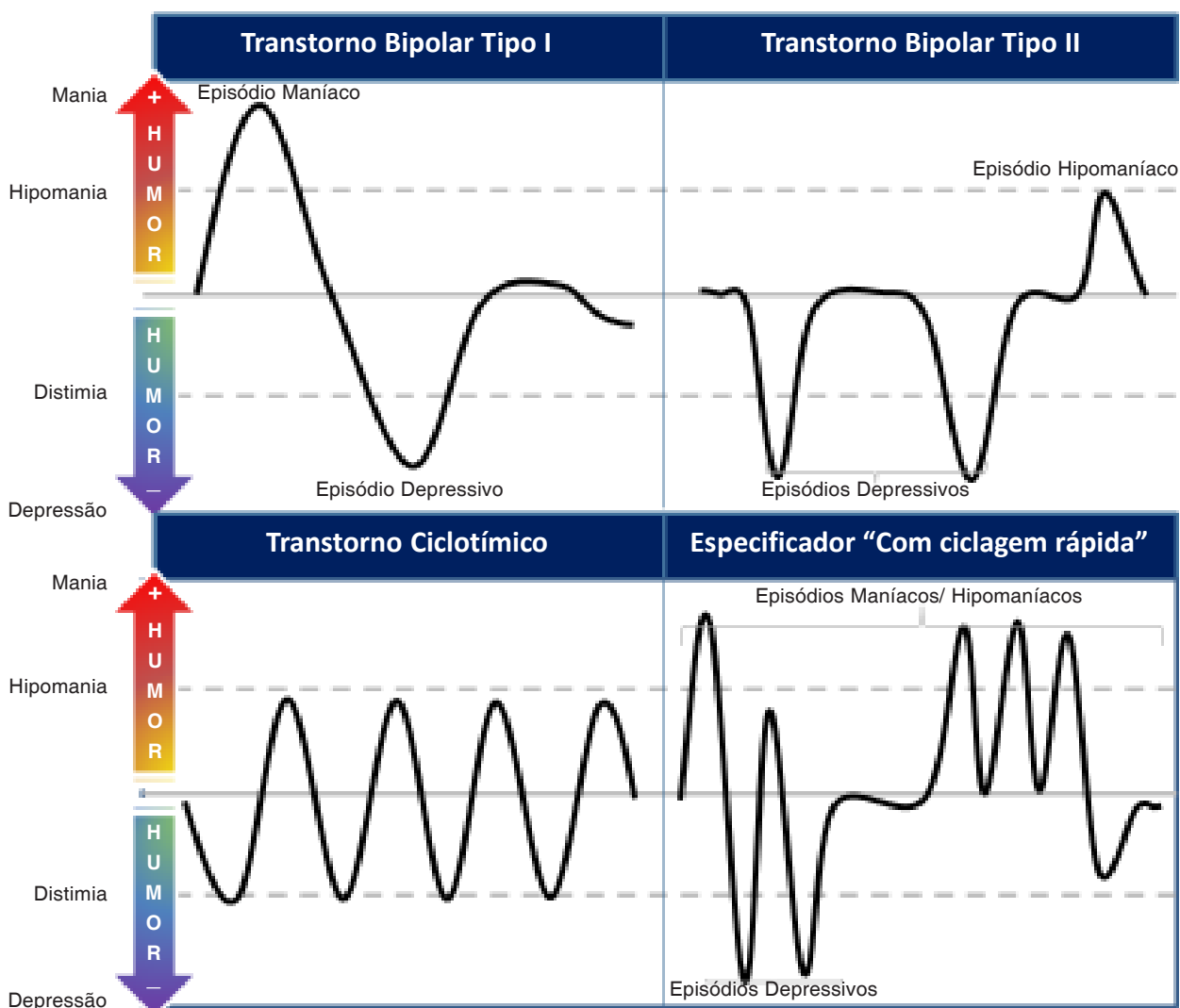
comum os indivíduos apresentarem inúmeros episódios de Depressão Maior antes da ocorrência do primeiro episódio de hipomania. Esses casos ilustram a dificuldade de diagnosticar o TB-II, e 12% dos pacientes com diagnóstico inicial de Transtorno Depressivo Maior são reclassificados como tendo TB-II após a identificação de um episódio hipomaníaco.<sup>3</sup>

Frequentemente, a ocorrência de um episódio maníaco precede de maneira imediata um episódio de Depressão Maior (60% dos casos). Em contraste, a mudança de um episódio depressivo para um episódio de Mania ou Hipomania pode ocorrer de maneira espontânea ou durante o tratamen-

to dos sintomas depressivos.<sup>3</sup> Além disso, a recorrência de episódios de humor é comum em cerca de 90% dos indivíduos que tiveram um único episódio de mania, e em cinco anos, 70 dos pacientes recaem.<sup>22</sup> A caracterização da ocorrência de múltiplos episódios de humor (quatro ou mais) ao longo de um ano é realizada através do especificador “com ciclagem rápida”, esse é o caso de 5 a 15% dos pacientes com TB-II.<sup>3</sup>

A propensão de desenvolver sintomas hipomaniacos é maior em pacientes com TB-I se comparados aos pacientes com TB-II. Por outro lado, pacientes com TB-II tendem a ter uma quantidade

maior de episódios de humor (de depressão maior ou hipomania) em comparação a pacientes com TB-I e Transtorno Depressivo Maior.<sup>20,23</sup> No entanto, no curso de um TB-II, o intervalo entre episódios de humor tende a diminuir com o envelhecimento. Nos pacientes com TB-II, os episódios depressivos são mais duradouros e incapacitantes ao longo do tempo. Apesar disso, a ocorrência de sintomas psicóticos nesses pacientes durante os episódios depressivos maiores é menos frequente do que no TB-I. Entre 5 e 15% dos pacientes com TB-II desenvolvem um Episódio de Mania e têm o diagnóstico alterado para TB-I.<sup>3</sup>



**Figura 2: Subtipos do Transtorno Bipolar e o Especificador “Com ciclagem Rápida”.** Os esquemas ilustram o curso dos principais subtipos do Transtorno Bipolar, além do especificador “Com ciclagem rápida”. O termo Distímia se refere ao estado de humor rebaixado que não preenche critérios de intensidade de sintomas para um episódio depressivo. (Adaptado de Stahl, 2013)



## Tratamento

A compreensão da neurobiologia do transtorno bipolar, incluindo a localização de sintomas em circuitos cerebrais específicos e os neurotransmissores que modulam o funcionamento dessas áreas, pode ser o passo inicial para a escolha de tratamentos para cada um dos sintomas de um transtorno de humor, com o objetivo de reduzir todos os sintomas e alcançar a remissão. Estudos de neuroimagem e experimentais permitem associar os sintomas do TB a circuitos neurais hipoteticamente disfuncionais. Nos quadros de humor depressivo, a hipótese monoaminérgica sugere que esse mal funcionamento se deve à diminuição da neurotransmissão de pelo menos um dos sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos ou noradrenérgicos. Paralelamente, outras hipóteses sugerem que é possível mapear áreas do encéfalo disfuncionais que estariam associadas aos sintomas de mania, por exemplo o córtex Orbitofrontal.<sup>6</sup>

Visando a prática clínica, um conjunto de diretrizes para o tratamento do TB foi publicado pela Rede Canadense para Tratamentos de Humor e Ansiedade (CANMAT) em parceria com a Sociedade para Transtorno Bipolar a partir da revisão de evidências disponíveis na literatura da área. Com base em meta-análises e ensaios clínicos randomizados, a farmacoterapia de primeira escolha para o manejo de Episódios de Mania agudos é o lítio, divalproato, e antipsicóticos atípicos como a olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, asenapina e paliperidona ER. Como tratamento de segunda linha, a carbamazepina e o haloperidol se mostraram significativamente mais eficazes que o placebo. Enquanto isso, a gabapentina, lamotrigina e topiramato não seriam recomendados.<sup>24,25</sup>

Em paralelo, as recomendações de primeira linha do CANMAT para o tratamento farmacológico de Episódios Depressivos agudos do TB incluem o lítio, lamotrigina e quetiapina como monoterapia, ou a combinação de inibidores seletivos da receptação de serotonina (SSRI) com olanzapina, lítio ou divalproato, além da combinação desses dois últimos ou os mesmos combinados à bupropiona. A monoterapia com divalproato ou lurasidona foi caracterizada como tratamento de segunda linha, além da combinação de quetiapina com SSRI, modafinil adjunto e lítio ou divalproato com lamotrigina ou lurasidona. Não são

recomendados para o tratamento de Episódios Depressivos no TB a gabapentina, o aripiprazol, e a ziprazidona em monoterapia, ou o tratamento adjunto com ziprazidona ou levetiracetam.<sup>25</sup>

Apesar de ser o tratamento mais comum para os Episódios Depressivos no TB, o uso de antidepressivos no TB ainda é uma área controversa em psiquiatria. Uma meta-análise que incluiu 15 ensaios clínicos randomizados demonstrou a eficácia de antidepressivos comparados a placebo no tratamento da depressão no TB.<sup>26</sup> Além disso, as evidências encontradas não deram suporte à associação do uso de antidepressivos com o aumento do risco de viradas maníacas, contrastando com estudos anteriores.<sup>27,28</sup> Ao que parece, o risco de viradas de mania/hipomania não é uma grande preocupação quando os antidepressivos SSRI são usados em combinação com um estabilizador de humor ou um antipsicótico atípico, ao menos em curto prazo. No entanto, uma limitação importante dos estudos é que a definição atual de virada requer um limiar de sintomas de mania para ser caracterizada. Desse modo, alterações mais tênues relacionadas ao estado de Mania não são consideradas ainda que sejam bastante comuns.<sup>18</sup> O mesmo ocorre com a aceleração da ciclagem dos pacientes que não é levada em conta no desenho dos estudos.<sup>29</sup> Considerando isso, o uso de antidepressivos não é recomendado no tratamento de episódios mistos ou de pacientes com história de ciclagem rápida, assim como em monoterapia para depressão bipolar em geral.<sup>25</sup>

Enquanto o tratamento agudo do TB visa diminuir os sintomas do episódio atual e reduzir o risco que o paciente possa apresentar para si mesmo ou para outros, o tratamento de manutenção tem por objetivo prevenir recaídas futuras e ajudar o paciente a recuperar o nível de funcionamento premórbido, melhorar a saúde física e reduzir o risco de suicídio a longo prazo. Em geral o tratamento de manutenção é uma continuação da intervenção que foi eficaz na fase aguda da doença.<sup>25</sup> A aderência ao tratamento de manutenção no TB é positivamente influenciada pela satisfação do paciente com a medicação, pela monoterapia, o grau de escolarização do paciente e pelo medo de recaídas. Em contraste, tanto fatores relacionados à doença (e.g., o uso de substâncias, hospitalizações prévias, sintomas psicóticos, menor insight sobre a doença) como fatores relacionados à medicação (e.g., efeitos co-

laterais, não-percepção de melhora diária, dificuldades com as rotinas diárias), além de atitudes dos pacientes (e.g., crenças de que a medicação é desnecessária, atitudes negativas em relação aos medicamentos, percepção de mudanças na aparência ou de interferência nos objetivos de vida) estiveram negativamente associadas à aderência ao tratamento medicamentoso, conforme tem sido demonstrado.<sup>30</sup>

As intervenções psicossociais têm um papel importante no tratamento ajunto à farmacoterapia. Tem sido demonstrado que grupos de psicoeducação e psicoterapia nas abordagens cognitivo-comportamental e interpessoal tem efeitos benéficos no tratamento de episódios agudos de depressão, assim como no tratamento de manutenção do TB. Particularmente, o tratamento do TB na terapia cognitivo-comportamental combina técnicas de psicoeducação, visando informar o paciente sobre o transtorno e aumentar a adesão ao tratamento medicamentoso, com estratégias comportamentais para monitorar as oscilações de humor, controlar a estimulação, técnicas de resolução de problemas e redução de estresse, além de estratégias cognitivas de reestruturação de pensamentos disfuncionais.

Os efeitos dessas intervenções incluem diminuição do número de recaídas, da flutuação do humor, da necessidade de medicamentos e hospitalizações, além de melhora no funcionamento e na aderência à medicação.<sup>31</sup> Sendo assim, as diretrizes de tratamento de TB recomendam as intervenções psicossociais como um aspecto essencial no manejo de pacientes com TB.<sup>25</sup>

Os estudos sobre o tratamento de crianças e adolescentes com TB tem investigado, em sua maioria, o manejo de sintomas agudos de mania ou mistos. Portanto, até que novas evidências estejam disponíveis, o CANMAT recomenda que as diretrizes estabelecidas para o tratamento do TB em adultos sejam cautelosamente aplicadas aos indivíduos mais jovens. Nesses casos, é preciso ter em conta que nem todos os tratamentos eficazes em adultos também o serão em crianças e adolescentes.<sup>25</sup>

## Prognóstico

A maior parte dos pacientes com TB se recupera do primeiro episódio de humor. Entretanto, cerca de 80% deles apresenta recaída dentro de 5

a 7 anos, e, em um período de 20 anos, muitos pacientes tem 3 ou mais episódios de humor com o risco de recaída persistindo na terceira idade.<sup>32</sup>

A recuperação da doença parece ser influenciada pela idade do indivíduo e a gravidade dos sintomas. No Transtorno Bipolar tipo II, pessoas mais jovens e com depressão menos grave são mais prováveis de retornar ao nível de funcionamento social prévio. Outros fatores que tem associação independente com a recuperação funcional de pessoas com Transtorno Bipolar são maior escolaridade, menor tempo de duração da doença, estar casado, a presença atual de sintomas depressivos e de comorbidades psiquiátricas.<sup>3</sup>

A piora no curso da doença e no funcionamento de pacientes com TB podem estar relacionadas à gravidade dos episódios de humor, com o início precoce da doença e com déficits cognitivos.<sup>33</sup> Paralelamente, o estigma sobre a doença é outro fator que tem sido apontado como um problema importante para pessoas com o TB, sendo capaz de influenciar o funcionamento social desses indivíduos. Uma revisão sistemática de literatura com o objetivo de identificar publicações que investigaram as atitudes e/ou crenças públicas a respeito do transtorno bipolar ou que exploraram o estigma internalizado da doença, selecionou 25 estudos sobre o tema. Os resultados encontrados apresentaram inconsistências a respeito do estigma público, apesar disso, foram identificadas evidências de que o TB é visto mais positivamente quando comparado à esquizofrenia e menos positivamente quando comparado à depressão. Embora os estudos analisados levantem a questão se a característica é onipresente nessa população, foi observado que o grau de internalização do estigma no TB é de moderado a alto.<sup>34</sup>

O diagnóstico precoce e o tratamento dos episódios agudos de humor melhoram significativamente o prognóstico reduzindo o número de recaídas e duplicando a taxa de resposta à medicação. A eficácia do tratamento do TB, por sua vez, está relacionada em muitos casos com o seu início próximo ao aparecimento dos primeiros sintomas.<sup>35</sup> Desse modo, cabe destacar a importância de iniciar um tratamento em longo prazo o mais rápido possível. Muitos pacientes apresentam boa resposta quando o tratamento é bem sucedido, e podem viver uma vida plena, ainda que precisem estar alertas sobre os riscos de recaídas bem como sobre os

riscos e gatilhos relacionados à recorrência dos episódios de humor.<sup>1</sup>

## Considerações finais

É bastante provável que a estimativa de casos de TB em alguns serviços de saúde mental sejam mascaradas por diagnósticos errôneos da doença. Inúmeros pacientes que procuram atenção médica com queixas depressivas recebem inicialmente o diagnóstico de transtorno depressivo maior antes que seja investigada a ocorrência prévia de episódios de mania ou hipomania. Uma vez que o tratamento da depressão unipolar e do TB é diferente, um diagnóstico preciso é fundamental para a indicação correta do tratamento e determinação do prognóstico do paciente.

Este estudo de revisão chamou a atenção para as peculiaridades do TB destacando algumas das características clínicas tipicamente associadas à doença como um padrão familiar, curso e perfil dos sintomas.

Estudos adicionais são necessários para ampliar a discussão a respeito do conceito do espectro bipolar. Ademais, novas pesquisas podem favorecer a identificação marcadores biológicos para o TB com o objetivo de aprimorar as definições diagnósticas atuais e proporcionar tratamentos cada vez mais particularizados e mais eficazes.

## Agradecimentos

Agradecemos à FAPESP, CAPES e CNPq pelo suporte financeiro, à Camila Maria Severi Martins e Fabio Fiorotto dos Santos pela revisão do texto.

## Mensagens-chave

- O TB é uma condição psiquiátrica caracterizada por graves alterações de humor, que envolvem períodos de humor elevado e de depressão intercalados por períodos de remissão.
- No TB-I ocorrem episódios Maníacos e Depressivos Maiores, com ou sem características mistas ou sintomas psicóticos. No TB-II o paciente experimenta episódios de Hipomania e Depressão Maior, mas não episódios maníacos ou com características mistas. No Transtorno Ciclotímico, os sintomas de hipomania e depressivos não preenchem critérios para TB-II ou episódios de Depressão Maior.
- Entre os fatores podem indicar que um paciente em primeiro episódio depressivo pode estar na verdade apresentando TB se incluem: início precoce dos sintomas (anterior aos 25 anos), história familiar de TB, o início no pós-parto, a presença de sintomas psicóticos durante o episódio depressivo, personalidade hipertímica, episódio depressivos recorrentes e breves, depressão de subtipo atípico, tolerância e/ou resistência a antidepressivos.
- O tratamento é realizado a longo prazo com estabilizadores do humor, anticonvulsivantes e antipsicóticos atípicos, combinado a intervenções psicossociais como psicoterapia (individual ou em grupo) e grupos de psicoeducação.
- A maior parte dos pacientes com TB se recupera do primeiro episódio de humor, porém a taxa de recaída é bastante elevada. A eficácia do tratamento do TB está relacionada em muitos casos com o início próximo ao aparecimento dos primeiros sintomas, no entanto a adesão do paciente é uma questão a ser observada.

## Questões para debate

- 1) Quais são as causas do TB?
- 2) Como deve ser realizado o diagnóstico do TB?
- 3) Qual a importância das comorbidades associadas ao TB no contexto do tratamento?
- 4) Quais as intervenções mais eficazes no tratamento do TB?
- 5) Como é possível aumentar a adesão do paciente ao tratamento?

## Referências

1. Anderson IM, Haddad PM, Scott J. Bipolar disorder. *Bmj*. 2012;345:e8508.
2. Goodwin GM. Bipolar disorder. *Medicine*. 2012;40:596-8.
3. APA. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
4. Akiskal HS. The bipolar spectrum—the shaping of a new paradigm in psychiatry. *Curr Psychiatry Rep*. 2002;4:1-3.
5. Ghaemi SN, Dalley S. The bipolar spectrum: conceptions and misconceptions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48:314-24.
6. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
7. Pichot P. [Circular insanity, 150 years on]. *Bull Acad Natl Med*. 2004;188:275-84.
8. Sedler MJ. Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness. Translated by MJ Sedler and Eric C. Dessain. *Am J Psychiatry*. 1983;140:1127-33.
9. Del-Porto JA, Del-Porto KO. História da caracterização nosológica do transtorno bipolar. *Archives of Clinical Psychiatry*. 2005;32:7-14.
10. Kraepelin E. *Dementia Praecox and Manic-Depressive Insanity*. New York: The Classics of Psychiatry and Behavioural Sciences Library; 1989.
11. WHO. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2008.
12. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:241-51.
13. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002;37:316-25.
14. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:593-602.
15. Serretti A, Mandelli L. The genetics of bipolar disorder: genome "hot regions", genes, new potential candidates and future directions. *Mol Psychiatry*. 2008;13:742-71.
16. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord*. 2008;10(1 Pt 2):144-52.
17. Kessing LV. The effect of the first manic episode in affective disorder: a case register study of hospitalised episodes. *J Affect Disord*. 1999;53:233-9.
18. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2009;166:173-81.
19. Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M. Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord*. 1983;5:115-28.
20. Solomon DA, Leon AC, Maser JD, Truman CJ, Coryell W, Endicott J, et al. Distinguishing bipolar major depression from unipolar major depression with the screening assessment of depression-polarity (SAD-P). *J Clin Psychiatry*. 2006;67:434-42.
21. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1322-30.
22. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1635-40.
23. Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1985;317:1-34.
24. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9799):1306-15.
25. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15:1-44.
26. Sidor MM, Macqueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:156-67.
27. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Jr., et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry*. 2006;163:232-9.

28. Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:508-12.
29. Berk M, Ng F, Dodd S, Goldberg JF, Malhi GS. Do we need to flick the switch? The need for a broader conceptualization of iatrogenic course aggravation in clinical trials of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64:367-71.
30. Devulapalli KK, Ignacio RV, Weiden P, Cassidy KA, Williams TD, Safavi R, et al. Why do persons with bipolar disorder stop their medication? *Psychopharmacol Bull*. 2010;43:5-14.
31. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord*. 2009; 11:225-55.
32. Wittchen HU, Mhlig S, Pezawas L. Natural course and burden of bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6:145-54.
33. Treuer T, Tohen M. Predicting the course and outcome of bipolar disorder: a review. *Eur Psychiatry*. 2010;25:328-33.
34. Ellison N, Mason O, Scior K. Bipolar disorder and stigma: a systematic review of the literature. *J Affect Disord*. 2013;151:805-20.
35. Berk M, Brnabic A, Dodd S, Kelin K, Tohen M, Malhi GS, et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord*. 2011;13:87-98.