

CURSO LONGITUDINAL DO TRANSTORNO BIPOLAR

LONGITUDINAL COURSE OF BIPOLAR DISORDER

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fontes de financiamento inexistentes.

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

Referências

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:543-52.
2. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:1058-64.
3. Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, Grof P. Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010;121:127-35.
4. Kapczinski F, Magalhães PV, Balanzá-Martinez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS, et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130:354-63.
5. Passos IC, Mwangi B, Vieta E, Berk M, Kapczinski F. Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134:91-103.
6. Cao B, Passos IC, Mwangi B, Bauer IE, Zunta-Soares GB, Kapczinski F, et al. Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2016;73:102-7.
7. Abé C, Ekman CJ, Sellgren C, Petrovic P, Ingvar M, Landén M. Manic episodes are related to changes in frontal cortex: a longitudinal neuroimaging study of bipolar disorder 1. *Brain*. 2015;138:3440-8.
8. Mwangi B, Wu MJ, Cao B, Passos IC, Lavagnino L, Keser Z, et al. Individualized prediction and clinical staging of bipolar disorders using neuroanatomical biomarkers. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2016;1:186-94.
9. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J, et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1841-7.
10. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:804-17.
11. Post RM, Kalivas P. Bipolar disorder and substance misuse: pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation. *Br J Psychiatry*. 2013;202:172-6.
12. Rosa AR, González-Ortega I, González-Pinto A, Echeburúa E, Comes M, Martínez-Àran A, et al.

- One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125:335-41.
13. Reinares M, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sánchez-Moreno J, Torrent C, et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord.* 2013;144:65-71.
 14. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry.* 2004;161:2222-9.
 15. Cardoso Tde A, Mondin TC, Souza LD, da Silva RA, Magalhães PV, Kapczinski F, et al. Functioning in bipolar disorder with substance abuse/dependence in a community sample of young adults. *J Affect Disord.* 2015;187:179-82.
 16. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:957-66.
 17. Rosa AR, Magalhães PV, Czepielewski L, Sulzbach MV, Goi PD, Vieta E, et al. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:e450-6.
 18. Passos IC, Mwangi B, Kapczinski F. Big data analytics and machine learning: 2015 and beyond. *Lancet Psychiatry.* 2016;3:13-5.