

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

## TRANSTORNO BIPOLAR E GÊNERO: QUAIS AS NOVIDADES?

### BIPOLAR DISORDER AND GENDER: WHAT ARE THE NEWS?

#### Resumo

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

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

#### Abstract

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

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

**Keywords:** Bipolar disorder, gender, differences, women.

#### INTRODUÇÃO

Já é bem sabido que mulheres com transtorno afetivo bipolar (TAB) têm mais sintomas depressivos e diferentes comorbidades. Existe um alto risco de recidiva dos sintomas no pós-parto e, possivelmente, durante a perimenopausa. As mulheres com TAB têm um risco aumentado de doenças sexualmente transmissíveis, gravidez não planejada, ganho excessivo de peso e doença cardiovascular. Medicamentos, psicoterapias específicas e mudanças de estilo de vida podem estabilizar o humor e melhorar o seu funcionamento. Considerações farmacológicas incluem o entendimento de interações entre medicamentos estabilizadores do humor e agentes contraceptivos e os riscos e benefícios das medicações durante a gravidez e lactação<sup>1</sup>.

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

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

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

Exceto para transtornos por uso de substâncias, as mulheres com TAB são mais propensas a apresentarem comorbidades médicas (enxaqueca, distúrbios da tireoide e obesidade) e psiquiátricas. Transtornos de ansiedade, alimentares, de controle de impulsos e de personalidade *borderline* são mais encontrados em mulheres bipolares do que em homens. Transtornos de abuso de substância como comorbidade são mais frequentes em homens do que em mulheres. No entanto, em comparação aos homens sem TAB, o risco de abuso de substâncias é maior em mulheres com TAB, especialmente alcoolismo<sup>2</sup>.

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

## NEUROBIOLOGIA

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

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

Se, por um lado, os exercícios físicos aumentam a taxa de amenorreia nas pacientes bipolares, por outro, já era conhecido que exercem um possível efeito benéfico, elevando o fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) nos pacientes com depressão e transtornos de ansiedade. Schuch et al. apontaram esse aspecto, alertando para o fato de que nenhum estudo havia até então avaliado os efeitos agudos do exercício sobre os níveis séricos de BDNF no TAB. Conduziram, assim, uma pesquisa para avaliar a resposta periférica do BDNF sérico a uma única sessão de exercício máximo em participantes com TAB e sem TAB pareados por idade e gênero. Amostras de sangue foram coletadas antes e imediatamente após uma sessão de exercício máximo em bicicleta ergométrica. Pacientes com TAB tiveram níveis séricos de BDNF significativamente mais elevados quando comparados com os seus homólogos no grupo controle sem TAB. Contudo, o estudo mostrou que o exercício aumenta os níveis de BDNF de mulheres com TAB, mas não de homens<sup>4</sup>.

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

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

# ARTIGO

[odds ratio (OR) = 10,99;  $p = 0,001$ ] de ter um episódio maníaco. No entanto, nenhuma diferença significativa foi encontrada em mulheres<sup>5</sup>.

No outro estudo, já admitindo que diferenças em função do sexo são proeminentes em transtornos afetivos, Chen et al. foram em busca de biomarcadores disponíveis para apoiar diagnósticos em laboratório específico por sexo para pacientes com TAB. Para tanto, identificaram que há um painel de metabólitos urinários específicos do sexo masculino ( $\alpha$ -hidroxibutirato, colina, formato, e N-metilnicotinamida), que efetivamente conseguem discriminar entre sujeitos com TAB e controles saudáveis em homens, alcançando uma área sob a curva ROC (da sigla em inglês *receiver operator characteristic*) de 0,942. E também que há um painel de biomarcadores específicos do sexo feminino, que consiste de quatro metabólitos ( $\alpha$ -hidroxibutirato, oxaloacetato, acetona e N-metilnicotinamida) que efetivamente discriminam entre mulheres com TAB e controles, atingindo uma área sob a curva de ROC de 0,909. O painel de biomarcadores específicos dos homens exibiu baixo poder discriminatório no grupo feminino, e o painel de biomarcadores específicos de mulheres exibiu baixo poder discriminatório no grupo masculino. Além disso, vários outros metabólitos mostraram tendências diferentes entre sujeitos masculinos e femininos com TAB. Esses resultados sugerem que os pacientes com TAB, masculinos e femininos, têm biomarcadores específicos distintos, que servem como impressões digitais, e que esses dois painéis de biomarcadores podem ser ferramentas de diagnóstico eficazes em distinguir os pacientes com TAB. Este trabalho pode fornecer uma janela para os mecanismos subjacentes à etiopatogenia do TAB em homens e mulheres<sup>6</sup>.

## QUADRO CLÍNICO E CURSO DA DOENÇA

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

psiquiátrica, para ambos os sexos, nas categorias de diagnóstico, com duas exceções: pacientes com esquizofrenia do sexo feminino e pacientes bipolares do sexo feminino. Escores de suicidabilidade tenderam a diminuir em todo o *follow-up* para os pacientes do sexo masculino com esquizofrenia e com depressão. Mas houve uma tendência desigual nesse sentido para os bipolares do sexo masculino. A atividade suicida nos homens parece ser mais desencadeada na vigência de sintomas psicóticos e incapacidade crônica, enquanto as mulheres apresentam atividade suicida desencadeada mais frequentemente por sintomas afetivos<sup>7</sup>.

Tidemalm et al. investigaram fatores de risco para tentativa de suicídio em pacientes bipolares. Foi um estudo de coorte com 6.086 pacientes bipolares (60% mulheres) registrados no Swedish National Quality Register 2004-2011, seguidos anualmente entre 2005 e 2012. Uma regressão logística foi utilizada para calcular a OR ajustada para tentativa de suicídio fatal ou não fatal durante o *follow-up*. Episódios afetivos recentes foram preditores de tentativa de suicídio durante o acompanhamento [homens: OR = 3,63, intervalo de confiança de 95% (IC95%) 1,76-7,51; mulheres: OR = 2,81, IC95% 1,78-4,44], assim como tentativas de suicídio anteriores (homens: OR = 3,93, IC95% 2,48-6,24; mulheres: OR = 4,24, IC95% 3,06-5,88). Além disso, aqueles com muitos episódios depressivos ao longo da vida foram mais propensos a tentar o suicídio. Comorbidade com transtorno de uso de substâncias foi um preditor em homens; muitos episódios mistos durante a vida, início precoce do TAB, transtorno de personalidade e problemas sociais foram preditores em mulheres<sup>8</sup>.

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

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

foram diferentes. Já no comparativo entre as mulheres e os homens, tanto o risco (33,7 *versus* 25,5%) quanto a incidência (4,50 *versus* 3,21% ao ano) foram maiores nas mulheres<sup>9</sup>.

Parker et al. pesquisaram se existiriam diferenças de gênero entre três subtipos depressivos: unipolar melancólico, unipolar não melancólico e bipolar, e acabaram encontrando algo previamente não relatado. Mulheres, nos dois grupos unipolares, tiveram escores apenas marginalmente (e não significativamente) maiores do que os homens nas medidas de gravidade da depressão. As mulheres do grupo depressão bipolar tiveram, no entanto, pontuações significativamente maiores do que os homens nesse quesito. Quanto às medidas ponderadas para avaliar sintomas melancólicos e não melancólicos, houve relativamente poucas diferenças de gênero identificadas nos subgrupos de depressão melancólica e não melancólica, enquanto mais diferenças entre os gêneros foram quantificadas no subgrupo bipolar. Os sintomas que de forma mais consistente se diferenciaram entre os gêneros foram alteração de apetite/peso e distúrbio psicomotor<sup>10</sup>.

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

parte do fenótipo TAB, em vez de doenças separadas, sobretudo em mulheres<sup>11</sup>.

Distorções cognitivas são características centrais da depressão que abrangem pensamentos negativos, atitudes e estilos de personalidade disfuncionais. Poletti et al. realizaram a primeira pesquisa relatando uma relação entre as experiências negativas do passado e distorções cognitivas depressivas em indivíduos afetados pelo TAB. Uma associação positiva foi encontrada entre a experiências negativas do passado (sobretudo relacionadas ao ambiente familiar) e distorções cognitivas da dimensão "generalização". Esse efeito foi especialmente forte para o sexo feminino<sup>12</sup>.

Para averiguar a associação de infarto agudo do miocárdio com TAB entre os gêneros, pesquisadores usaram dados administrativos num estudo de coorte histórica de 11 anos com pessoas que haviam recebido diagnóstico de esquizofrenia ou TAB, em comparação com uma amostra aleatória de todos os outros adultos, excluindo aqueles com diagnóstico de doença mental grave. O risco relativo em homens com TAB ajustado para idade, renda e urbanização foi de 1,15 (IC95% 1,01-1,32) para a esquizofrenia e de 1,37 (IC95% 1,08-1,73) para o TAB; e em mulheres, de 1,85 (IC95% 1,58-2,18) e 1,88 (IC95% 1,47-2,41), respectivamente. Observa-se, assim, que o TAB está associado a risco elevado de infarto agudo do miocárdio mais especificamente em mulheres<sup>13</sup>.

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

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

# ARTIGO

de lesões de substância branca ou quanto ao número e tipo de fatores de risco para as mesmas. No entanto, apenas em homens o número de episódios maníacos, bem como de episódios depressivos, correlacionou-se positivamente com a quantidade de lesões em substância branca. Isso sugere que os homens podem ser mais vulneráveis à mania e à depressão no contexto das alterações cerebrais de substância branca<sup>14</sup>.

Argumentando que perturbações do sono estão bidirecionalmente relacionadas à desestabilização do humor no TAB e que a qualidade do sono é diferente em homens e mulheres, Saunders et al. procuraram determinar se a percepção da má qualidade do sono teria um efeito diferente sobre o humor em homens versus mulheres. A qualidade do sono foi avaliada pela Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) no início do estudo, e os resultados no humor, após 2 anos, em indivíduos do Prechter Longitudinal Study of Bipolar Disorder. Nas mulheres, a má qualidade do sono no início do estudo foi preditora de aumento da gravidade e frequência de episódios da depressão. Surpreendentemente, a má qualidade do sono foi um preditor mais forte até do que a depressão na linha de base; má qualidade do sono também esteve relacionada a aumento da gravidade e variabilidade da mania e de frequência de episódios mistos. Já nos homens, a depressão na linha de base e neuroticismo foram preditores mais fortes de resultado no humor em comparação com má qualidade do sono. Esse estudo mostrou que as mulheres relataram qualidade do sono percebida pior do que a dos homens, e má qualidade do sono previu pior resultado de humor no TAB. Assim, os médicos devem estar sensíveis a tratar queixas de sono no TAB, sobretudo em mulheres<sup>15</sup>.

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

devido ao tamanho da amostra (menor em indivíduos com TAB-II). O sexo feminino foi um preditor significativo de ciclagem rápida, aceleração do ciclo e aumento da gravidade dos episódios de humor ao longo do tempo. Isso ocorreu mesmo após o ajuste para idade, subtipo do TAB, índice de massa corporal, comorbidade com outro transtorno psiquiátrico e uso atual de antidepressivos<sup>16</sup>.

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

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

## TRATAMENTO

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

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

tratados com lítio. Não houve diferenças de gênero no tratamento com VPA e antipsicóticos. As análises de subgrupo revelaram que a eletroconvulsoterapia foi mais comum em mulheres, mas apenas no TAB-I. Por sua vez, a lamotrigina foi mais prescrita em mulheres, mas apenas no TAB-II<sup>19</sup>.

Talvez essa preferência pela lamotrigina em mulheres tenha algum fundamento. Um estudo fez uma comparação de autoavaliações diárias de humor e sono, obtida através de uma média de quatro ciclos menstruais em 42 mulheres com TAB tomando lamotrigina como parte de seu tratamento, 30 mulheres com TAB recebendo estabilizador do humor sem lamotrigina e 13 controles sem TAB (e sem uso de medicações), todos com ciclos menstruais fisiológicos. As mulheres com TAB (mesmo com tratamento) manifestam duração média de sono maior e maiores flutuações de humor e sono através das fases do ciclo menstrual do que as controles saudáveis. As mulheres com TAB que estavam em tratamento com lamotrigina tiveram menos alterações de humor ao longo do ciclo menstrual e padrão mais semelhante ao do grupo controle do que mulheres com TAB que não estavam tomando lamotrigina. Os medicamentos com efeitos de modulação do receptor ácido gama-aminobutírico do tipo A (GABA-A) levaram a melhores avaliações de humor quando combinados com os contraceptivos hormonais<sup>20</sup>.

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

mesmo após o controle para a polaridade episódio de humor. Os dados destacam a carga particularmente elevada de medicação prescrita para mulheres com TAB; esse fato não parece ser totalmente explicado por depressão<sup>21</sup>.

É possível que as alterações de hormônios tireoidianos possam contribuir para a elevada taxa de falhas de tratamento no TAB. Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, com doses fixas de levotiroxina (300 ug/d) testou a eficácia do tratamento adjuvante em pacientes com depressão bipolar. A hipótese era de que as mulheres iriam exibir um resultado melhor em comparação com os homens. Ao final de 6 semanas, a alteração média na pontuação na escala de Hamilton foi maior no grupo que usou levotiroxina em comparação com o grupo do placebo, com uma diferença de 2,7 pontos. O resultado foi particularmente significativo em mulheres, grupo no qual a diferença foi de 6,8. Em mulheres, houve uma diferença significativa entre os grupos na alteração média na pontuação da Escala de Hamilton para depressão (-16,6% placebo *versus* -42,4% levotiroxina;  $p = 0,018$ ). Níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) altos foram indicadores de resultado positivo no tratamento em mulheres tratadas com levotiroxina em um modelo de regressão linear<sup>22</sup>.

#### **EFEITOS COLATERAIS**

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

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

# ARTIGO

(n = 240), uma porcentagem significativamente menor de mulheres (55,9%) em comparação com os homens (71,2%) caiu dentro da janela de TSH normal (0,3-3,0 uUI/ml (p = 0,016). Nos pacientes que não estavam em tratamento com lítio, não houve diferença entre gêneros<sup>23</sup>.

Alterações hormonais não ocorrem apenas com o lítio. Zhang et al. avaliaram a relação entre o VPA e anormalidades endócrinas reprodutivas em mulheres com TAB através de uma revisão sistemática. Houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratados com VPA quanto à síndrome dos ovários policísticos (OR = 6,74; IC95% 1,66-27,32; p = 0,00), alterações menstruais (OR = 1,81; IC95% 1,02-3,23; p = 0,04) e hiperandrogenismo (OR = 2,02; IC95% 1,11-3,65; p = 0,02). Os níveis de testosterona livre e total no grupo tratado com o VPA foram mais elevados do que no grupo tratado sem VPA<sup>24</sup>.

Entretanto, os problemas não se restringem ao aspecto hormonal. Uma análise retrospectiva dos dados dos laboratórios dos hospitais da Oxford University (Oxfordshire, Reino Unido) investigou a incidência de insuficiência renal, tireoidiana e paratireoidiana em pacientes que tinham medidas de creatinina, tiotropina, cálcio, hemoglobina glicada ou lítio, entre 1º de outubro de 1982 e 31 de março de 2014, comparando com controles que não usaram essa medicação. O uso de lítio, como era de se esperar, esteve associado a risco aumentado de doença renal crônica, hipotireoidismo e elevação da concentração total de cálcio sérico. O que chama a atenção nesse estudo é que as mulheres tiveram maior risco de desenvolvimento de doenças renais e da tireoide do que os homens. Além disso, as mulheres mais jovens mostraram maior risco do que as mulheres mais velhas, possivelmente porque os efeitos adversos tenderam a ocorrer no início do tratamento<sup>25</sup>.

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

Dessa forma, fatores fenomenológicos podem colaborar para diferenças na frequência de comorbidade entre obesidade e TAB. Outros fatores que contribuem para o aumento do risco de obesidade abdominal em indivíduos do sexo feminino com BD incluem gravidezes, estilo de vida e iatrogenia<sup>26</sup>.

Nesse sentido, um estudo teve como objetivo estimar a prevalência de SM e seus componentes em uma coorte de 654 pacientes franceses com TAB e estabelecer correlações com variáveis sociodemográficas, clínicas e relacionadas com o tratamento. Um total de 18,5% dos indivíduos com TAB preencheu os critérios para a SM. Dois terços dos pacientes com TAB não recebem tratamento adequado para os componentes da SM. A análise multivariada mostrou que o risco de SM em homens foi quase duas vezes maior do que em mulheres (OR = 1,9; IC95% 1,0-3,8), e os pacientes mais velhos tiveram risco 3,5 vezes maior (IC95% 1,5-7,8) do que os com idade inferior a 35 anos. Além disso, os pacientes que receberam o tratamento com antipsicóticos apresentaram um risco 2,3 vezes maior (IC95% 1,2-3,5) de ter SM, independente de outros fatores de confusão em potencial<sup>27</sup>.

Charlotte et al. afirmam que medicamentos estabilizadores do humor podem induzir ganho de peso significativo e outros efeitos colaterais metabólicos. Referem também que as mulheres são mais suscetíveis aos efeitos colaterais psiquiátricos induzidos por medicamentos metabólicos do que os homens. Assim, utilizando dados do U.S. Department of Veterans Affairs Healthcare System, examinaram diferenças de gênero na probabilidade de receber um estabilizador do humor com potencial menor de ganho de peso. Observaram que 47% das mulheres haviam recebido prescrição de um estabilizador com baixo risco metabólico em comparação com 26% dos homens (p < 0,0001). Na análise multivariada, as mulheres foram 2,19 vezes mais propensas que os homens a receberem uma prescrição com um baixo risco metabólico (IC95% 1,84-2,60, p < 0,0001). Esses dados podem refletir uma crescente consciência das potenciais consequências de saúde adversas desses tratamentos em mulheres<sup>28</sup>.

## CONCLUSÕES

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

<sup>1</sup> Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. <sup>2</sup> Diretor, Programa de Saúde Mental da Mulher, UFPE, Recife, PE. <sup>3</sup> Diretor, Programa de Saúde Mental da Mulher (Pro-Mulher), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>4</sup> Psiquiatra, Pro-Mulher, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>5</sup> Especialista em Psiquiatria pela ABR. Pesquisador, Grupo de Psiquiatria - Transtornos Relacionados ao Puerpério, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSIPA), Porto Alegre, RS. <sup>6</sup> Membro fundadora, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG; Seção de Saúde Mental da Mulher, WPA; e International Association of Women's Mental Health. <sup>7</sup> Coordenador, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Clínicas Integradas da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC. <sup>8</sup> Diretor científico, PROPSIQ. Presidente, ABR.

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

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

Fontes de financiamento inexistentes.

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

## Referências

1. Miller LJ, Ghadiali NY, Larusso EM, Wahlen KJ, Avni-Barron O, Mittal L, et al. Bipolar disorder in women. *Health Care Women Int.* 2015;36:475-98.
2. Parial S. Bipolar disorder in women. *Indian J Psychiatry.* 2015;57:S252-63.
3. Reynolds-May MF, Kenna HA, Marsh W, Stemmler PG, Wang P, Ketter TA, et al. Evaluation of reproductive function in women treated for bipolar disorder compared to healthy controls. *Bipolar Disord.* 2014;16:37-47.
4. Schuch FB, da Silveira LE, de Zeni TC, da Silva DP, Wollenhaupt-Aguiar B, Ferrari P, et al. Effects of a single bout of maximal aerobic exercise on BDNF in bipolar disorder: a gender-based response. *Psychiatry Res.* 2015;229:57-62.
5. Becking K, Spijker AT, Hoencamp E, Penninx BW, Schoevers RA, Boschloo L. Disturbances in hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immunological activity differentiating between unipolar and bipolar depressive episodes. *PLoS One.* 2015;10:e0133898.
6. Chen JJ, Huang H, Zhao LB, Zhou DZ, Yang YT, Zheng P, et al. Sex-specific urinary biomarkers for diagnosing bipolar disorder. *PLoS One.* 2014;9:e115221.
7. Kaplan KJ, Harrow M, Clews K. The twenty-year trajectory of suicidal activity among post-hospital psychiatric men and women with mood disorders and schizophrenia. *Arch Suicide Res.* 2016;20:336-48.
8. Tidemalm D, Haglund A, Karanti A, Landén M, Runeson B. Attempted suicide in bipolar disorder: risk factors in a cohort of 6086 patients. *PLoS One.* 2014;9:e94097.
9. Tondo L, Pompili M, Forte A, Baldessarini RJ. Suicide attempts in bipolar disorders: comprehensive review of 101 reports. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;133:174-86.
10. Parker G, Fletcher K, Paterson A, Anderson J, Hong M. Gender differences in depression severity and symptoms across depressive sub-types. *J Affect Disord.* 2014;167:351-7.
11. Vázquez GH, Baldessarini RJ, Tondo L. Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview. *Depress Anxiety.* 2014;31:196-206.
12. Poletti S, Colombo C, Benedetti F. Adverse childhood experiences worsen cognitive distortion during adult bipolar depression. *Compr Psychiatry.* 2014;55:1803-8.
13. Wu SI, Chen SC, Liu SI, Sun FJ, Juang JJ, Lee HC, et al. Relative risk of acute myocardial infarction in people with schizophrenia and bipolar disorder: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2015;10:e0134763.
14. Birner A, Seiler S, Lackner N, Bengesser SA, Queissner R, Fellendorf FT, et al. Cerebral white matter lesions and affective episodes correlate in male individuals with bipolar disorder. *PLoS One.* 2015;10:e0135313.
15. Saunders EF, Fernandez-Mendoza J, Kamali M, Assari S, McInnis MG. The effect of poor sleep quality on mood outcome differs between men and women: a longitudinal study of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2015;180:90-6.



# ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

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

# ARTIGO

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

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



[www.abp.org.br](http://www.abp.org.br)

