

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

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

#### Resumo

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

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

#### Abstract

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

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

**Keywords:** Bipolar, mania, prodrome, early stages.

#### INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é uma doença psiquiátrica potencialmente grave e recorrente que afeta todos os aspectos do comportamento e funcionamento dos indivíduos acometidos<sup>1</sup>. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é considerada a sexta causa de incapacidade em indivíduos na faixa etária entre 15 e 44 anos ao redor do mundo<sup>2</sup>. Atualmente, tornou-se evidente que, além da sua característica cíclica, o TB também apresenta uma progressão ao longo do tempo em relação à sua apresentação clínica, resposta ao tratamento, neurobiologia e incapacidade funcional. Se não for tratado de forma eficaz, o TB segue, pelo menos em boa parte dos pacientes, uma trajetória neurobiológica com progressão gradual para dano estrutural cerebral e prejuízo funcional<sup>3</sup>. Considerando evidências de prejuízo clínico e funcional conjuntamente com alterações biológicas e pior resposta ao tratamento com a progressão da doença, modelos de estadiamento para o TB foram propostos por diferentes autores<sup>4,5</sup>. O conhecimento de estadiamento clínico, largamente utilizado na oncologia e, recentemente, incorporado

na psiquiatria, postula que existe uma progressão das características clínicas ao longo de diferentes níveis (estágios clínicos), que abrangem apresentações clínicas distintas e potenciais implicações no tratamento<sup>6</sup>. De acordo com esses modelos, o transtorno se inicia no período de risco e progride do primeiro episódio de

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

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

**Tabela 1** - Estadiamento clínico do transtorno bipolar

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

Adaptado de Kapczinski et al.<sup>5</sup>.

Consoante com essa perspectiva, nos últimos anos houve uma mudança de paradigma nas pesquisas em psiquiatria, com o foco indo do estudo das doenças crônicas e plenamente estabelecidas para a detecção e intervenção precoces, especialmente em doenças como a esquizofrenia<sup>9</sup>. O TB é um excelente candidato a ter seu diagnóstico e tratamento baseados nos modelos de detecção precoce e prevenção, uma vez que o processo patofisiológico subjacente às alterações clínicas próprias da doença inicia-se muitos anos antes do primeiro episódio da doença, sendo provavelmente remetidas à infância ou adolescência, ou mesmo ao período embrionário.

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

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

### PERÍODO PRODRÔMICO DO TB

Os estudos conduzidos para avaliar a presença de sintomas prodrômicos no TB identificaram claramente a presença de sintomas, principalmente sintomas de humor leves, intermitentes e subsindrômicos, precedendo o primeiro episódio do transtorno em semanas, meses ou anos<sup>12</sup>. Kraepelin já reconhecia que, para a maioria dos portadores de TB, a doença não se iniciava de forma súbita, e o primeiro episódio de mania era precedido por um período de várias semanas a alguns anos, em que diferentes dimensões de sintomas vinham desenvolvendo-se gradualmente. Evidências de estudos que avaliaram essa fase de forma sistemática apontam que labilidade do humor, episódios depressivos

**MARIANE NUNES NOTO**  
**ADIEL RIOS**  
**MARIANA PEDRINI**  
**ELISA BRIETZKE**

maiores, sintomas maníacos subsindrômicos, sintomas psicóticos congruentes com o humor e um diagnóstico de transtorno do espectro bipolar (por exemplo, ciclotimia ou TB sem outra especificação) são precursores do TB e fatores de risco para a eclosão de um primeiro episódio de mania<sup>13-15</sup>.

Por outro lado, na prática clínica, a identificação de uma fase sintomática de alto risco para TB é complicada pela natureza complexa do transtorno, pelo potencial de apresentações de sintomas diferentes na infância e adolescência<sup>16-18</sup> e pelos limites imprecisos entre os pródromos e o transtorno estabelecido<sup>19</sup>. Considerando-se que o primeiro episódio maníaco ocorre na grande maioria dos pacientes no final da adolescência e início da vida adulta<sup>20,21</sup>, pode-se supor que sintomas leves, pouco diferenciados ou inespecíficos sofrerão a influência do estágio de desenvolvimento do indivíduo, que, em grande parte dos casos, ocorrerá na adolescência. De fato, estudos retrospectivos mostram que pacientes bipolares referem sintomas em estágios tão precoces quanto os 2 anos de idade, embora os mesmos sejam muito inespecíficos (tais como distúrbios do sono ou choro excessivo)<sup>22-24</sup>. Ao longo do tempo, com a progressão da psicopatologia e o amadurecimento do indivíduo, existe uma propensão para que os sintomas se tornem mais específicos e mais parecidos com o TB já instalado<sup>25</sup>. Por exemplo, um estudo de seguimento de 4 anos encontrou que 38% das crianças e adolescentes inicialmente diagnosticados com sintomas subsindrômicos de TB e 25% dos diagnosticados com TB tipo II transitaram para o diagnóstico de TB tipo I durante o acompanhamento<sup>26</sup>.

## **A ABORDAGEM DO ULTRA-ALTO RISCO**

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

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

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

Para suplantar essas limitações, critérios de ultra-alto risco para TB, ou *bipolar at risk* (BAR), foram propostos, levando-se em consideração que fases iniciais do TB podem apresentar-se com sintomas insuficientes em frequência, severidade ou duração<sup>27</sup>. Esses critérios têm como objetivo identificar indivíduos que estejam em fases supostamente tardias do pródromo, ou seja, que estejam a caminho de desenvolver um episódio maníaco em algumas semanas ou poucos meses. Isso porque o objetivo final da comunidade científica é identificar pessoas com um nível de risco relativamente alto, que possam ser candidatas a estudos de intervenção para reduzir as taxas de transição para mania.

Os critérios para BAR são aplicáveis em indivíduos de até 25 anos, que procuram o serviço de saúde com: A) mania sub-limiar; B) depressão e características ciclotímicas; ou C) depressão mais risco genético para TB<sup>27</sup>. A busca por tratamento é importante como critério, a fim de que não se transformem em patológicas flutuações de humor que podem ser mais presentes em algumas pessoas, mas que não estejam associadas a prejuízo ou sofrimento significativos. Recentemente, os critérios de BAR foram validados em um estudo prospectivo com adolescentes e adultos jovens. No grupo de BAR, 14,3% converteram para um primeiro episódio maníaco ou hipomaníaco em um seguimento de 12 meses. No grupo controle, não houve nenhuma transição para mania. O grupo de sintomas maníacos subsindrômicos teve o maior valor preditivo, mostrando que a história familiar, isoladamente, é um

preditor fraco para o desenvolvimento de mania em prazo relativamente curto<sup>28</sup>.

Apesar de esses critérios preliminares mostrarem resultados intrigantes, pesquisas atuais buscam validar e refinar os critérios diagnósticos para bipolar em risco<sup>29</sup>. Dessa forma, estudos que ajudem a esclarecer apresentações clínicas e evolução no período prodrômico do TB são fundamentais para o desenvolvimento dessa promissora área de conhecimento.

### **INTERVENÇÕES NO PERÍODO PRODRÔMICO E NO RISCO PARA TB**

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

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

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

#### *Intervenções não farmacológicas*

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

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

#### *Intervenções farmacológicas*

O potencial dos estabilizadores de humor na prevenção primária do TB ainda é desconhecido. Apenas poucos ensaios clínicos foram conduzidos, até o presente momento, como parte de estratégias de prevenção para o desenvolvimento do TB<sup>14</sup>. A maioria envolveu probandos de portadores com TB em alto risco para o desenvolvimento do transtorno, apresentando um episódio depressivo maior, ciclotimia ou TB sem outra especificação (SOE)<sup>30</sup>. Evidências apontam para uma melhora significativa dos sintomas com uso de valproato ou quetiapina, apesar de um ensaio clínico controlado com placebo não indicar superioridade do valproato<sup>30</sup>. Na prática clínica, com o uso da evidência disponível, divalproato de sódio ou quetiapina são opções terapêuticas para controle de sintomatologia de maior gravidade<sup>14</sup>.

### **CONCLUSÕES**

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

**MARIANE NUNES NOTO**  
**ADIEL RIOS**  
**MARIANA PEDRINI**  
**ELISA BRIETZKE**

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

Fontes de financiamento inexistentes.

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

## Referências

1. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:680-90; quiz 738-9.
2. Murray CJ, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University; 1996.
3. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32:675-92.
4. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9:671-8.
5. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009;9:957-66.
6. Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord*. 2007;100:279-81.
7. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:804-17.
8. Brietzke E, Mansur RB, Soczynska JK, Kapczinski F, Bressan RA, McIntyre RS. Towards a multifactorial approach for prediction of bipolar disorder in at risk populations. *J Affect Disord*. 2012;140:82-91.
9. McGorry PD, Yung AR. Early intervention in psychosis: an overdue reform. *Aust N Z J Psychiatry*. 2003;37:393-8.
10. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40:616-22.
11. Taylor M, Bressan RA, Pan Neto P, Brietzke E. Early intervention for bipolar disorder: current imperatives, future directions. *Rev Bras Psiquiatr*. 2011;33:s197-212.
12. Bechdolf A, Ratheesh A, Wood SJ, Tecic T, Conus P, Nelson B, et al. Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder. *Curr Pharm Des*. 2012;18:358-75.
13. Singh MK. Is there validity to the bipolar prodrome? *J Clin Psychiatry*. 2015;76:e655-6.
14. Rios AC, Noto MN, Rizzo LB, Mansur R, Martins FE Jr, Grassi-Oliveira R, et al. Early stages of bipolar disorder: characterization and strategies for early intervention. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015;37:343-9.
15. Passos IC, Jansen K, Kapczinski F. Developmental staging models in bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord*. 2015;3:33.
16. Scott J. Bipolar disorder: from early identification to personalized treatment. *Early Interv Psychiatry*. 2011;5:89-90.
17. Correll CU, Hauser M, Penzner JB, Auther AM, Kafantaris V, Saito E, et al. Type and duration of subsyndromal symptoms in youth with bipolar I disorder prior to their first manic episode. *Bipolar Disord*. 2014;16:478-92.
18. Goetz M, Novak T, Vesela M, Hlavka Z, Brunovsky M, Povazan M, et al. Early stages of pediatric

- bipolar disorder: retrospective analysis of a Czech inpatient sample. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2855-64.
19. Noto MN, Noto C, Caribe AC, Miranda-Scippa Â, Nunes SO, Chaves AC, et al. Clinical characteristics and influence of childhood trauma on the prodrome of bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015;37:280-8.
  20. Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry*. 2003;160:999-1001.
  21. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095-105.
  22. Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:1245-52.
  23. Fergus EL, Miller RB, Luckenbaugh DA, Leverich GS, Findling RL, Speer AM, et al. Is there progression from irritability/dyscontrol to major depressive and manic symptoms? A retrospective community survey of parents of bipolar children. *J Affect Disord*. 2003;77:71-8.
  24. Rucklidge JJ. Retrospective parent report of psychiatric histories: do checklists reveal specific prodromal indicators for postpubertal-onset pediatric bipolar disorder? *Bipolar Disord*. 2008;10:56-66.
  25. Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2010;126:1-13.
  26. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry*. 2009;166:795-804.
  27. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM, Chanen A, Thompson A, Kettle J, et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord*. 2010;127:316-20.
  28. Bechdolf A, Ratheesh A, Cotton SM, Nelson B, Chanen AM, Betts J, et al. The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: a prospective study. *Bipolar Disord*. 2014;16:493-504.
  29. McNamara RK, Strawn JR, Chang KD, DelBello MP. Interventions for youth at high risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2012;21:739-51.
  30. Bauer M, Juckel G, Correll CU, Leopold K, Pfennig A. Diagnosis and treatment in the early illness phase of bipolar disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258:50-4.