

TRAUMA E TRANSTORNOS DO HUMOR: COMORBIDADE COM O TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO OU SOBREPOSIÇÃO DE SINTOMAS?

TRAUMA AND MOOD DISORDERS: COMORBIDITY WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER OR OVERLAPPING SYMPTOMS?

Resumo

O presente artigo discorre sobre a comorbidade entre transtorno bipolar (TB) e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e questiona sobre certos casos serem melhor avaliados à luz das novas teorias do Research Domain Criteria (RDoC), principalmente aqueles quadros de TEPT com sintomas disfóricos que podem ser classificados como TB, apesar de não preencherem critérios para tal. Nesse caso, questiona-se a comorbidade e propõe-se um aprofundamento da fisiopatologia dessa sintomatologia que está sobreposta. Clinicamente, esse olhar poderá facilitar o manejo farmacológico de pacientes graves com histórico de trauma.

Palavras-chave: Trauma, transtornos do humor, transtorno de estresse pós-traumático, sintomas disfóricos, Research Domain Criteria.

Abstract

This paper presents a discussion about comorbidity between bipolar disorder (BD) and post-traumatic stress disorder (PTSD) and suggests the need for some cases to be better evaluated in light of the new theories proposed by the Research Domain Criteria (RDoC) – especially those cases in which PTSD co-occurs with dysphoric symptoms that may be classified as BD, even when not fulfilling all the criteria. In this case, comorbidity is questioned, and a deeper knowledge of the physiopathology of the overlapping symptomatology

is proposed. Clinically, this new view can facilitate the pharmacological management of severe patients with a history of trauma.

Keywords: Trauma, mood disorders, post-traumatic stress disorder, dysphoric symptoms, Research Domain Criteria.

INTRODUÇÃO

A comorbidade entre transtorno do humor e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) tem sido estudada há algum tempo. Uma das explicações mais aceitas sobre essa comorbidade é a de que pacientes com transtorno do humor bipolar (TB) se expõem mais a situações de risco e têm maior chance de desenvolver TEPT. Nos pacientes bipolares do tipo I, essa comorbidade, ao longo da vida, alcança índices de 21%, enquanto, na população geral, os índices de TEPT ficam entre 8 e 10%¹.

Embora essa explicação seja correta, ela não é capaz de explicar toda a complexidade dessa associação sintomatológica. Diversos outros fatores contribuem para o desenvolvimento de sintomas comórbidos ou mesmo uma sobreposição de sintomas de humor em quadros de TEPT. Uma parcela de pacientes com este último diagnóstico não preenche critérios suficientes para o diagnóstico de transtorno do humor associado, mas sim apresenta sintomas depressivos e, por vezes, disfóricos, do mesmo modo que os pacientes com diagnóstico de depressão recorrente ou com TB.

¹ Psiquiatra. Mestre, Doutora, Pós-Doutora pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Professora afiliada, Departamento de Psiquiatria, UNIFESP, São Paulo, SP. Chefe, Programa de Atendimento e Pesquisa em Violência (PROVE), Departamento de Psiquiatria, UNIFESP, São Paulo, SP. ² Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria pela ABP, Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Coordenadora, Grupo de Terapia Interpessoal, PROVE, UNIFESP, São Paulo, SP.

É muito importante compreender essa sintomatologia, principalmente porque os pacientes com quadros de transtorno de humor e histórico de trauma têm um pior prognóstico, com mais ciclagem rápida, maior risco de suicídio e pior qualidade de vida².

Um melhor conhecimento sobre a fisiopatologia dessa sintomatologia complexa deverá auxiliar na proposição de tratamentos mais eficazes.

SINTOMAS DISFÓRICOS EM PACIENTES COM TEPT OU ESPECIFICADOR MISTO?

No momento atual, não parece possível haver uma medicina de precisão apoiada no conhecimento profundo dos mecanismos de doença como base para uma classificação diagnóstica. Os diagnósticos atuais, tanto pela Classificação Internacional de Doenças, 10^a edição (CID-10), como pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5^a edição (DSM-5), são baseados em agrupamentos de sintomas, muitos deles compartilhados por diferentes transtornos³.

De acordo com a revisão de Armour et al.⁴, o diagnóstico de TEPT como entidade à parte só aparece no DSM a partir da 3^a edição, em 1980, sendo revisto no DSM-IV, em 1994, e agora no DSM-5, com novas modificações. Entre a publicação do DSM-IV e do DSM-5, foram feitas várias propostas de modificações, partindo dos sintomas divididos em três grupos (revivescência, evitação/anestesia e hipervigilância)⁵.

Sintomas ligados ao humor e cognição aparecem, a partir de então, em todos os modelos propostos para compreensão sintomatológica do TEPT: 1) no de anestesia emocional (distinção entre evitação e anestesia como dois conjuntos distintos e incluindo-se nesse último os sintomas negativos de afeto); 2) no modelo de disforia (alterações de sono, irritabilidade/raiva e dificuldades de concentração); 3) no modelo de hipervigilância disfórica, que é uma combinação do modelo de anestesia emocional com o de disforia, em que os sintomas de hipervigilância foram divididos em dois grupos, disfórico e de excitação ansiosa. Os sintomas disfóricos foram considerados como ligados ao estresse geral e mais associados com agitação, enquanto a hipervigilância e a resposta de sobressalto exagerada, mais relacionadas a transtornos ligados ao medo. Esse modelo, que tem cinco fatores, não chegou

a ser incluído no DSM-5, que abarca quatro fatores e é mais próximo ao de anestesia emocional do DSM-IV, mas acrescenta novos sintomas e faz uma revisão dos demais⁶.

Foi assim feita a inclusão no diagnóstico de TEPT de sintomas negativos do afeto, como irritabilidade, comportamento autodestrutivo ou de risco e agressividade, sendo parte integrante da sintomatologia e não mais comorbidade com depressão ou TB, e cabendo no conceito de disforia.

Sabemos, entretanto, que pacientes com episódios mistos de humor têm esses mesmos sintomas. O próprio DSM-5 modificou os critérios diagnósticos dos transtornos do humor e agora admite especificador misto como parte tanto do TB quanto do quadro depressivo unipolar, portanto pensamos que esse especificador possa ser também válido para o TEPT³.

Deve existir alguma especificidade na fisiopatologia de casos onde o diagnóstico de TB é prévio ao episódio traumático, com posterior desenvolvimento de TEPT comórbido, e quadros onde pacientes com TEPT desenvolvem sintomas de humor significativos após situações traumáticas.

Elklit et al. propuseram um modelo disfórico de resposta aguda ao estresse e estratificaram nos pacientes com transtorno de estresse agudo sintomas como insônia, irritabilidade e dificuldade de concentração, elucidando as similaridades dos sintomas de TEPT com o especificador misto dos quadros de humor⁷.

O evento traumático desencadeia uma série de reações que têm um potencial de causar quadros psiquiátricos diversos, como TB, TEPT, depressão, transtorno obsessivo compulsivo, esquizofrenia, etc., uns mais frequentemente que outros, e para uma intervenção efetiva são necessários estudos de compreensão desse fenômeno. A compreensão desse fato a partir do compartilhamento de sintomas entre vários diagnósticos psiquiátricos, com base em classificações categoriais como as do DSM-5, é muito difícil, já que não se baseia em mecanismos fisiopatológicos que integrem os fenômenos numa base comum.

Estudar esses modelos com as propostas do Research Domain Diagnostic Criteria (RDoC) pode mostrar que há vias semelhantes no desenvolvimento de sintomas baseados na fisiopatologia determinando uma mesma

psicopatologia em diversos diagnósticos⁸. O RDoC, proposto pelo National Institute of Mental Health americano, tem como objetivo último possibilitar um sistema diagnóstico baseado no conhecimento profundo das bases biológicas e psicossociais, com estudos genéticos, moleculares, de imagem, etc. No momento, não é um sistema diagnóstico, mas um referencial para organização da pesquisa, que estuda as bases biológicas de fenômenos compartilhados por diversos quadros psiquiátricos.

A FISIOPATOLOGIA DO TEPT E DO TB É SEMELHANTE? PAPEL DO INFLAMASSOMA, NEURODESENVOLVIMENTO E VULNERABILIDADE

Ao não partir de categorias dimensionais, o referencial teórico do RDoC vai buscar a compreensão das relações entre cérebro e comportamento para então fazer a relação com a fenomenologia clínica. Ao fazer diferentes níveis de análises (molecular, circuitos cerebrais, comportamentos, sintomas), busca construtos dimensionais que se presumem subjacentes aos sintomas nucleares dos distúrbios mentais. Esses construtos, como medo, atenção, memória e excitabilidade, raramente teriam uma correlação um-a-um com as categorias diagnósticas tradicionais. Espera-se, na verdade, um conjunto que se combine em vários graus e se aplique a múltiplos distúrbios como tradicionalmente definidos⁹.

Entre as áreas de grande interesse estudadas a partir do modelo proposto pelo RDoC, temos as vias comuns inflamatórias ativadas tanto no TEPT como no TB, tendo como objeto de estudo genes envolvidos, regulação epigenética, citocinas pro e anti-inflamatórias, circuitos cerebrais ativados, etapas do neurodesenvolvimento e vulnerabilidade ao estresse, etc.

Relacionar o trauma sofrido pelo indivíduo ao desenvolvimento de quadros psiquiátricos é algo bastante complexo e envolve inúmeros sistemas de resposta de um organismo frente ao estresse. Consideremos aqui que o evento traumático é algo que desencadeia uma resposta inata e produz uma reação que inclui o modelo inflamatório¹⁰.

Achados de uma recente revisão de estudos sobre alterações de marcadores inflamatórios no TEPT encontraram aumento de interleucina 6, interleucina 1β, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e interferon

γ, sinalizando um possível processo inflamatório crônico nesse quadro¹¹.

O estresse psicológico é um fator de agressão tão potente quanto substâncias tóxicas ou alérgenos para o desencadeamento da resposta inflamatória e pode desencadear tanto doenças chamadas sistêmicas, como o diabetes mellitus e a asma, quanto quadros psíquicos como a depressão ou o TEPT. As desordens são tanto psicossomáticas como somatopsíquicas, e essas vias não diferem. O que determina qual quadro irá surgir é a predisposição individual¹².

O desenvolvimento de um ou outro quadro depende da interação de fatores genéticos e ambientais. No TEPT, alguns polimorfismos genéticos dos genes relacionados a receptores de glucocorticoides, por exemplo, que são moduladores da resposta ao estresse e das reações inflamatórias, já foram encontrados e, por vezes, eles coincidem com os encontrados em pacientes com transtornos do humor¹³.

A fisiopatologia do TB considera o estresse oxidativo um fator crucial no desenvolvimento dos sintomas, assim como outras disfunções de neurotrofinas e a alteração da plasticidade celular no nível molecular. Há alterações na entrada de cálcio nas células do sistema nervoso central, no processo oxidativo dentro das mitocôndrias e nas inúmeras cascatas de reações intracelulares, determinando um desequilíbrio com possibilidade de apoptose. Processos neuroprotetores são mediados, por exemplo, pelo fator neurotrófico cerebral (BDNF), cuja produção encontra-se diminuída em fases agudas de quadros bipolares¹⁴.

Essa produção menor de BDNF é determinada por um polimorfismo genético no *single nucleotide polymorphism* (SNP) Val66Met, e essa diminuição está associada também à diminuição da capacidade de extinção do medo, que é um dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia do TEPT¹⁵.

Também o trauma durante a infância, nas formas de abuso ou negligência, é um fator de risco no desenvolvimento de ambos os transtornos e predispõe a quadros depressivos precoces. Há períodos de sensibilidade ou de janela estreita em que experiências particulares têm forte influência no cérebro e no comportamento. Alterações que ocorram num período precoce do desenvolvimento podem originar cascatas de déficits mais complexos em diferentes regiões cerebrais à medida que amadurecem e

¹ Psiquiatra. Mestre, Doutora, Pós-Doutora pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Professora afiliada, Departamento de Psiquiatria, UNIFESP, São Paulo, SP. Chefe, Programa de Atendimento e Pesquisa em Violência (PROVE), Departamento de Psiquiatria, UNIFESP, São Paulo, SP. ² Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria pela ABP, Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Coordenadora, Grupo de Terapia Interpessoal, PROVE, UNIFESP, São Paulo, SP.

interagem. Como exemplo de sensibilidade no processo de desenvolvimento, temos o construto dimensional de valência negativa focada no aprendizado de extinção do medo. A habilidade de suprimir resposta de medo tem implicações na fenomenologia clínica e no tratamento de transtornos de ansiedade. Déficits na extinção do medo estão descritos no TEPT, no transtorno obsessivo compulsivo e no transtorno de pânico¹⁶.

Os indivíduos revitimizados, isto é, aqueles que sofrem situações traumáticas na vida adulta tendo histórico infantil de trauma, têm maior risco para TB e TEPT.^{15,17} Um dos achados bastante significativos em crianças que sofrem abusos é de que há uma alteração no padrão de respostas nos circuitos cortico-amigdalianos. Quando comparadas a crianças sem maus tratos físicos, aquelas expostas são hipervigilantes a expressões faciais tidas como ameaçadoras, respondendo de modo agressivo a sutis provocações. Isso leva a crer, associado a achados de neuroimagem, com hiperativação amigdaliana e baixa ativação ventro e dorsolateral do córtex pré-frontal (PFC), que haja uma falha na regulação inibitória do PFC. Essa falha tende a permanecer no adulto e depende da fase em que o indivíduo é exposto aos maus tratos. Esse circuito está relacionado à resposta a situações de estresse, e junto com ele há a ativação do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise adrenal, produtores, respectivamente, de catecolaminas e glucocorticoides, que são moduladores das respostas inflamatórias.

Assim, é como se o cérebro desenvolvesse uma rede de ligações disfuncionais, interligadas a um processo inflamatório que pode ser leve, porém crônico. Deste decorreria a vulnerabilidade para diversos quadros, comórbidos ou não, inclusive com quadros metabólicos, como frequentemente encontrado em pacientes com TB e TEPT¹⁸.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes com TEPT apresentam sintomas de humor negativo, como tristeza, falta de esperança e perspectiva de futuro e ainda a disforia, sintomas estes também observados nos pacientes com TB, porém uma parcela deles não preenche critérios diagnósticos para TB.

É interessante observar que alguns desses pacientes parecem piorar dos sintomas de humor com o uso de

antidepressivos, que é o tratamento farmacológico de primeira linha no tratamento do TEPT.

Questionamos se esses pacientes não podem se beneficiar de medicações anticonvulsivantes, pensando no mecanismo de ação dessas substâncias, tendo como via final uma neuroproteção (neuromodulação), e não apenas incluindo esses pacientes no grupo de portadores do espectro bipolar, no sentido de justificar o tratamento proposto.

Saindo de uma conceituação puramente categorial para outra mais dimensional, não segmentamos os pacientes em critérios diagnósticos fechados. Dessa forma, poderemos investigar os mecanismos intrínsecos e propor ainda novos tratamentos, com maior especificidade, visto que, nos últimos anos, os psicotrpicos não vêm trazendo benefícios maiores aos pacientes.

Esse parece ser um momento de virada, após uma estagnação nas descobertas com a teoria das monoaminas. O desafio futuro inclui estudos genéticos, biomoleculares, de imagem estrutural e funcional, com a interligação de todos esses campos do conhecimento.

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

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Andrea Feijó Mello, Programa de Atendimento e Pesquisa em Violência (PROVE), Departamento de Psiquiatria, UNIFESP, Rua Borges Lagoa, 570, 10º andar, CEP 04038-000, São Paulo, SP. Tel.: + 55 (11) 5576.4991, ramal 1064. E-mail: amfeijo@uol.com.br

Referências

1. Hernandez JM, Cordova MJ, Ruzek J, Reiser R, Gwizdowski IS, Suppes T, et al. Presentation and prevalence of PTSD in a bipolar disorder population: a STEP-BD examination. *J Affect Disord.* 2013;150:450-5.
2. Quarantini LC, Miranda-Scippa A, Nery-Fernandes F, Andrade-Nascimento M, Galvão-de-Almeida A, Guimarães JL, et al. The impact of comorbid posttraumatic stress disorder on bipolar disorder patients. *J Affect Disord.* 2010;123:71-6.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth*

- Edition (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
4. Armour C, Mullerova J, Elhai JD. A systematic literature review of PTSD's latent structure in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV to DSM-5. *Clin Psychol Rev*. 2016;44:60-74.
 5. Associação Americana de Psiquiatria. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição (DSM-IV). Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.
 6. Elhai JD, Palmieri PA. The factor structure of posttraumatic stress disorder: a literature update, critique of methodology, and agenda for future research. *J Anxiety Disord*. 2011;25:849-54.
 7. Hansen M, Armour C, Elklit A. Assessing a dysphoric arousal model of acute stress disorder symptoms in a clinical sample of rape and bank robbery victims. *Eur J Psychotraumatol*. 2012;3. doi: 10.3402/ejpt.v3i0.18201. Epub 2012 Jun 12.
 8. Nardi AE, Kapczinski F, Quevedo J, Hallak JE, Freire R, Romano-Silva MA. The quest for better diagnosis: DSM-5 or RDoC? *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35:109-10.
 9. National Institute of Mental Health (NIMH). Research Domain Criteria (RDoC) [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 18]. <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>
 10. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun*. 2013;31:105-14.
 11. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry*. 2015;2:1002-12.
 12. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*. 2013;11:200.
 13. Buchmann AF, Holz N, Boecker R, Blomeyer D, Rietschel M, Witt SH, et al. Moderating role of FKBP5 genotype in the impact of childhood adversity on cortisol stress response during adulthood. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24:837-45.
 14. Soeiro-de-Souza MG, Dias VV, Figueira ML, Forlenza OV, Gattaz WF, Zarate CA Jr, et al. Translating neurotrophic and cellular plasticity: from pathophysiology to improved therapeutics for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126:332-41.
 15. Rakofsky JJ, Ressler KJ, Dunlop BW. BDNF function as a potential mediator of bipolar disorder and post-traumatic stress disorder comorbidity. *Mol Psychiatry*. 2012;17:22-35.
 16. Milad MR, Rosenbaum BL, Simon NM. Neuroscience of fear extinction: implications for assessment and treatment of fear-based and anxiety related disorders. *Behav Res Ther*. 2014;62:17-23.
 17. Mello MF, Faria AA, Mello AF, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. [Childhood maltreatment and adult psychopathology: pathways to hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31:S41-8.
 18. Nusslock R, Miller GE. Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: a neuroimmune network hypothesis. *Biol Psychiatry*. 2016;80:23-32.