

## MORTALIDADE PREMATURA POR DOENÇA CARDIOVASCULAR NO TRANSTORNO BÍPOLAR: FATORES DE RISCO E IMPLICAÇÕES NO TRATAMENTO

### PREMATURE MORTALITY DUE TO CARDIOVASCULAR DISEASE IN BIPOLAR DISORDER: RISK FACTORS AND IMPLICATIONS FOR TREATMENT

#### Resumo

Indivíduos com transtorno bipolar apresentam risco significativo para altas taxas de comorbidade médica com fatores de risco cardiovascular. Doenças cardiovasculares têm sido reconhecidas como a principal causa de morte nessa população. Este artigo sumariza as evidências de associação entre mortalidade cardiovascular e transtorno bipolar, assim como as recomendações para a prevenção e o manejo de hipertensão, dislipidemia, diabetes, obesidade, síndrome metabólica e tabagismo em vigência do tratamento do transtorno bipolar.

**Palavras-chave:** Transtorno bipolar, mortalidade prematura, doença cardiovascular, fatores de risco.

#### Abstract

Individuals with bipolar disorder are at substantial risk for high rates of comorbidity with cardiovascular risk factors. Cardiovascular disease has been recognized as the leading cause of death in this population. This paper summarizes the evidence on the association between cardiovascular mortality and bipolar disorder, as well as recommendations for the prevention and management of hypertension, dyslipidemia, diabetes, obesity, metabolic syndrome, and smoking as part of the treatment of bipolar disorder.

**Keywords:** Bipolar disorder, premature mortality, cardiovascular disease, risk factors.

#### INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) representa uma grave, persistente, recorrente e incapacitante condição médica. Além dos sintomas psiquiátricos e da carga disfuncional, os indivíduos com TB apresentam risco significativo para altas taxas de comorbidade médica<sup>1,2</sup>.

Um crescente corpo de pesquisas tem demonstrado que o TB está associado com mortalidade prematura e, portanto, menor expectativa de vida, não apenas devido às causas não naturais, como o suicídio, mas também devido a uma série de doenças médicas<sup>3-5</sup>.

Doenças cardiovasculares (DCV) têm sido reconhecidas como a principal causa de morte entre os pacientes com TB<sup>6</sup>.

Apesar da observação da associação de sintomas maníacos com aumento da mortalidade cardiovascular independente da presença de fatores de risco cardiovascular<sup>2</sup>, há evidências de múltiplas outras fontes de risco para doenças cardiovasculares entre os pacientes com TB<sup>7</sup>.

Diversos estudos têm demonstrado maior prevalência de fatores de risco cardiovascular tradicionais, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, hiperlipidemia, tabagismo e obesidade entre indivíduos com TB em comparação à população geral<sup>6,8,9</sup>.

Alguns desses fatores de risco cardiovascular são incorporados no construto da síndrome metabólica,

<sup>1</sup> Médico psiquiatra colaborador, Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>2</sup> Médica assistente, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>3</sup> Professor associado, Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

que tem sido fortemente associada à mortalidade cardiovascular e também tem elevada prevalência em indivíduos com TB<sup>10</sup>.

Uma melhor compreensão sobre as causas das doenças cardiovasculares entre pacientes com TB é ainda necessária. Porém, é importante a abordagem do problema da persistente e excessiva mortalidade cardiovascular.

O objetivo deste artigo é sumarizar as evidências da associação entre mortalidade cardiovascular e TB, além das recomendações disponíveis para abordagem na prevenção e manejo de tradicionais fatores de risco cardiovascular no TB.

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da base de dados PubMed/MEDLINE utilizando-se as seguintes palavras-chave: transtorno bipolar, mortalidade, morte, causa específica, cardiovascular, cerebrovascular. Estudos adicionais foram localizados por busca de citações de artigos relevantes.

Os critérios de inclusão estabelecido foram:

1. Artigos em língua inglesa;
2. Estudos que avaliaram a taxa de mortalidade padronizada (*standardized mortality ratio* – SMR) por causa específica de doenças cardiovasculares e/ou doenças cerebrovasculares em pacientes com TB.

A taxa de mortalidade padronizada compara as taxas de mortalidade na população de estudo com as taxas de mortalidade específicas por sexo e idade para o ano de uma população padrão.

Foram ainda revisados, na mesma base, estudos clínicos, artigos de revisão e *guidelines* das principais associações que apresentassem dados relevantes sobre a avaliação e intervenções sobre cada um dos fatores de risco cardiovascular tradicionais (hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, obesidade, síndrome metabólica e tabagismo) no TB.

## MORTALIDADE EXCESSIVA E PREMATURA NO TRANSTORNO BIPOLAR

Estudos conduzidos nas três últimas décadas têm associado o TB a um risco elevado de mortalidade cardiovascular em relação à população geral.

Em uma grande coorte retrospectiva, Osby et al.<sup>11</sup> avaliaram 15.386 indivíduos hospitalizados por TB na Suécia, encontrando risco aumentado de mortalidade tanto para doenças cardiovasculares (SMR = 1,90 para homens; SMR = 2,60 para mulheres) quanto para doenças cerebrovasculares (SMR = 1,90 para homens; SMR = 2,00 para mulheres).

Em amostra de pacientes da comunidade, incapacitados e inscritos em programa de renda suplementar, a mortalidade de indivíduos com TB por doenças cardíacas foi três vezes maior (SMR = 3,10) que a da população geral de Maryland, nos Estados Unidos<sup>12</sup>.

Um estudo inglês avaliou também a mortalidade por doenças circulatórias dentro de 1 ano após hospitalização por TB, encontrando um aumento da taxa de mortalidade padronizada de 1,60 (em 1999) para 2,5 (em 2006)<sup>13</sup>.

Laursen et al., em um dos mais importantes e recentes estudos epidemiológicos, também demonstraram alto risco de mortalidade em indivíduos hospitalizados por TB na Suécia, Dinamarca e Finlândia, tanto em homens (SMR de 1,70, 2,00 e 2,20, respectivamente) quanto em mulheres (SMR de 1,80, 1,70 e 2,10, respectivamente), com expectativa de vida reduzida entre 11 e 20 anos, aproximadamente<sup>14</sup>.

## AValiação e Manejo Clínico dos Fatores de Risco Cardiovascular

Os psiquiatras têm sido encorajados a se manterem familiarizados com conhecimentos básicos de prevenção primária e atentos à necessidade de reconhecimento dos tradicionais fatores de risco cardiovascular<sup>15,16</sup>. Recomenda-se especial cuidado com o papel de fatores iatrogênicos, que podem explicar a maior prevalência desses fatores em pacientes com TB, bem como com o diagnóstico de fatores de risco relacionados quando um deles é detectado.

O primeiro passo na prevenção e tratamento de fatores de risco cardiovascular no TB é o adequado *screening* do paciente, como sugerido na Tabela 1. A recomendação dessa medida deve se aplicar a todos os pacientes a partir do diagnóstico do TB.

**Tabela 1** - Parâmetros de avaliação clínica inicial para fatores de risco cardiovascular em indivíduos com transtorno bipolar

---

História médica
Idade
História prévia de doença cardiovascular
Tabagismo
Consumo de álcool
Histórico de uso de medicações
Hábitos alimentares
Hábitos de atividade física
História familiar de doença ou fatores de risco cardiovascular
Exame clínico
Peso corporal
Altura
Circunferência abdominal, quadril e/ou IMC
Pressão arterial (duas medidas, considerada média)
Exames laboratoriais
Glicemia de jejum e/ou hemoglobina glicada (HbA1c)
Perfil lipídico de jejum (colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos)

---

Baseado em Ng et al.<sup>17</sup>.

IMC = índice de massa corporal; HDL-c = lipoproteína de alta densidade - colesterol; LDL-c = lipoproteína de baixa densidade - colesterol.

Os parâmetros básicos propostos podem ser avaliados de forma rápida e a um custo relativamente baixo, sendo relevantes por várias razões. Eles são úteis por fornecerem um panorama clínico de pacientes propensos a doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e síndrome metabólica, servindo de avaliação de base para o uso de medicações de diferentes grupos e proporcionando uma oportunidade para a criteriosa seleção de psicotrópicos que devem levar em conta esses fatores de risco, além de intervenção precoce.

Os pacientes em uso de medicações com potenciais efeitos colaterais de ganho de peso e alterações metabólicas devem ter os parâmetros físicos e metabólicos avaliados rotineiramente. A abordagem clínica sugerida está sumarizada na Tabela 2.

**Tabela 2** - Monitoramento longitudinal de fatores de risco cardiovascular de acordo com psicofarmacoterapia

---

Peso, IMC, CA e/ou C/Q
Lítio: 6 meses após início, depois anualmente
Valproato: trimestral no primeiro ano, depois anualmente
AA: intervalo mensal por 3 meses, depois trimestralmente
Pressão arterial
Lítio: de acordo com fatores de risco
Valproato: de acordo com fatores de risco
AA: trimestral no primeiro ano, depois anualmente
Glicemia de jejum
Lítio: de acordo com fatores de risco
Valproato: de acordo com fatores de risco
AA: trimestral no primeiro ano, depois anualmente
Perfil lipídico de jejum
Lítio: de acordo com fatores de risco
Valproato: de acordo com fatores de risco
AA: 3 meses após início, depois anualmente
Eletrocardiograma
AA: de acordo com fatores de risco

---

Baseado em Ng et al.<sup>17</sup>.

IMC = índice de massa corporal; CA = circunferência abdominal; C/Q = cintura/quadril; AA = antipsicótico atípico.

A etapa subsequente da prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares no TB é a psicoeducação do paciente a respeito de fatores de risco modificáveis. Abordagens proativas e motivacionais para a redução ou cessação do consumo de álcool e tabaco, bem como para exercício físico e a reeducação alimentar, são intervenções potencialmente terapêuticas que devem fazer parte da avaliação inicial e do seguimento<sup>17</sup>.

É importante que o paciente e seus familiares/cuidadores entendam os motivos da necessidade de realização de todas essas verificações e o significado e implicações dos resultados.

Uma recente revisão de estudos sobre intervenções no estilo de vida no TB concluiu que as evidências preliminares mostram que elas são viáveis e eficazes, principalmente no controle do peso<sup>18</sup>. A maioria dos estudos propôs intervenções periódicas com aconselhamento em nutrição e atividade física.

<sup>1</sup> Médico psiquiatra colaborador, Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>2</sup> Médica assistente, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>3</sup> Professor associado, Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

Recomendações para o gerenciamento de múltiplos fatores de risco para doenças cardiovasculares no TB ainda não são específicas, devido ao pequeno número de ensaios clínicos realizados com esse objetivo. Entretanto, os psiquiatras devem oferecer aos seus pacientes cuidados com base nas melhores evidências disponíveis.

### HIPERTENSÃO ARTERIAL

Diversos estudos têm relatado que a hipertensão arterial é significativamente mais prevalente entre os pacientes com TB do que na população em geral, com taxas de prevalência variando de 35 a 39% e acometendo indivíduos mais jovens<sup>8,19,20</sup>.

Pacientes com TB não apenas apresentam maior prevalência de fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão, tais como tabagismo, consumo de álcool e hábitos alimentares e estilo de vida pouco saudáveis, mas também são comumente expostos ao lítio, valproato e antipsicóticos, que têm associação diferenciada com aumento de peso, outro importante fator para o desenvolvimento dessa condição<sup>20,21</sup>.

É importante apontar que os medicamentos comumente usados para tratar a hipertensão arterial, tais como os diuréticos tiazídicos e os inibidores da enzima conversora da angiotensina, podem aumentar os níveis séricos de lítio em dias a semanas. Considera-se que diuréticos poupadores de potássio e de alça têm menor probabilidade de aumentar a litemia. Desse modo, é recomendado o monitoramento sérico do lítio e de sintomas de intoxicação por um período de 2 meses quando o lítio é administrado com esses medicamentos<sup>17,22</sup>.

Embora a hipertensão arterial seja um raro efeito colateral dos antipsicóticos, ela pode aparecer no contexto de ganho de peso. Assim, propõe-se monitorar a pressão arterial em intervalos de 3 meses ao longo do primeiro ano de uso de antipsicóticos atípicos e anualmente no seguimento<sup>17</sup>.

### DISLIPIDEMIA

Estudos farmacoepidemiológicos têm demonstrado maior associação entre o TB e dislipidemias – principalmente hipertrigliceridemia e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade - colesterol (HDL-c) –

em populações jovens tratadas para o TB do que na população geral<sup>6,19</sup>.

Prevalências tão altas como 48% de hipertrigliceridemia e 53% de baixos níveis de HDL-c foram observadas em amostras de indivíduos com TB<sup>16</sup>.

Os estabilizadores de humor e os antipsicóticos têm conhecida associação com dislipidemia<sup>2</sup>, com aumento significativo do colesterol e triglicérides para a olanzapina e a quetiapina<sup>17</sup>.

As estatinas, medicamentos redutores do colesterol utilizados na prática clínica para prevenir doenças cardiovasculares, são geralmente bem toleradas e têm se mostrado eficazes no tratamento da dislipidemia em pacientes com transtornos mentais graves<sup>22,23</sup>. O monitoramento para possível toxicidade hepática resultante do uso concomitante de anticonvulsivantes é recomendado.

Estudos ainda são necessários para determinar o papel das estatinas na prevenção primária de eventos vasculares em pacientes psiquiátricos, especialmente naqueles com alto risco<sup>22</sup>.

### RESISTÊNCIA À INSULINA E DM2

Em geral, pacientes com TB são mais propensos a ter DM2. Uma metanálise recente estimou uma prevalência de 9,2%, e em comparação com controles saudáveis, o risco relativo de DM2 foi quase o dobro em pacientes com TB<sup>24</sup>.

Apesar da alta prevalência, o DM continua subdetectado e subtratado nessa população<sup>25</sup>. O padrão de cuidado do diabetes é menor, e a taxa de complicações é maior, em comparação aos diabéticos sem TB. Como resultado, pacientes com TB e DM2 têm morbidade e mortalidade cardiovasculares significativamente maiores<sup>25</sup>.

Tem sido demonstrado que o risco para DM2 aumenta com o ganho de peso<sup>25</sup> e a duração do tratamento em pacientes com doença mental grave, incluindo o TB<sup>24</sup>.

Pacientes com TB têm alterações de padrão de sono não apenas durante episódios depressivos e maníacos, mas também quando eutímicos, e a restrição do sono tem sido associada com redução na sensibilidade à insulina, aumentando também o risco para DM2<sup>25</sup>.

Estabelecer o risco para DM2 na apresentação inicial e periodicamente realizar o *screening* por avaliação da glicemia de jejum (GJ), no mínimo a cada 2-3 anos, é

significativamente importante, embora a frequência de monitoramento deva levar em conta fatores de risco como história familiar de diabetes e ganho de peso, ou a presença de outros fatores de risco ou doença cardiovascular<sup>24</sup>.

A determinação de quais pacientes podem apresentar maior risco de resistência à insulina ou DM2 possibilita decisões qualificadas sobre a escolha do tratamento com estabilizadores do humor<sup>25</sup>. As evidências mostram que o uso de psicotrópicos, incluindo o lítio e os antipsicóticos, principalmente os atípicos, está associado com maior prevalência de DM2. As taxas mais elevadas se associam a clozapina, olanzapina e quetiapina<sup>24</sup>, embora as taxas de diabetes em pacientes com TB tenham superado às da população em geral bem antes da utilização generalizada dessas drogas<sup>25</sup>. O aripiprazol e a amisulprida têm se apresentado como exceções. A literatura vinculando o uso de ácido valproico ao diabetes é escassa, com apenas alguns estudos documentando maiores níveis de insulina no jejum, indicando resistência à insulina. Há pouca evidência de que a carbamazepina cause ou piore o controle do diabetes após várias décadas de extenso uso clínico<sup>24</sup>.

Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas do DM2 e instados a procurar o clínico se os sintomas clássicos de hiperglicemia ocorrem (isto é, poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso). O DM2 é diagnosticado através de resultados de níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) iguais ou maiores a 6,5%; nível de GJ confirmada de 126 mg/dL ou mais alto; teste oral de tolerância à glicose de 200 mg/dL ou superior; ou uma glicemia plasmática aleatória de 200 mg/dL ou superior em um paciente que apresente os sintomas mencionados<sup>26</sup>.

Uma vez que o DM2 é identificado em pacientes com TB, estratégias de manejo devem começar com foco em nutrição, exercício, peso e controle glicêmico. Nesse sentido, o seguimento do diabetes nesses pacientes não difere daqueles que não têm TB, mas alternativas de tratamento, como mudar a medicação estabilizadora do humor, devem ser consideradas<sup>25</sup>.

Poucos estudos avaliaram o uso de medicações antidiabéticas na população com TB. A metformina parece apresentar o melhor risco-benefício, uma vez que está associada com perda de peso, melhora da resistência insulínica e ausência de risco de indução de hipoglicemia. A rosiglitazona está associada com risco de insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio, e a pioglitazona, com

insuficiência cardíaca. Esta é uma importante consideração, em particular para pacientes com TB que já se encontram em maior risco de eventos cardiovasculares<sup>25</sup>.

Agentes mais novos, tais como inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e agonistas do receptor *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e análogos, podem apresentar benefícios específicos em pacientes com TB, embora não tenham sido especificamente estudados em populações com transtornos do humor<sup>24</sup>.

## OBESIDADE

As medidas de prevalência da obesidade geralmente indicam entre 25 e 45% em amostras de indivíduos com TB<sup>10,27</sup>, com evidências de uma associação bidirecional. A obesidade está associada com maior gravidade da doença e comumente leva à resistência à insulina e ao DM2<sup>6,25</sup>.

O tratamento com antipsicóticos atípicos e estabilizadores do humor, como o lítio e o valproato, é a principal explicação para o aumento da prevalência de obesidade no TB. No entanto, prevalência aumentada de obesidade também tem sido descrita entre pacientes com TB sem tratamento farmacológico prévio<sup>27</sup>.

São ainda importantes cofatores da obesidade: o consumo excessivo de carboidratos simples e alimentos com alto teor de gordura, a carga (intensidade, frequência e duração) de sintomas depressivos, bem como os baixos níveis de adesão e intensidade de exercícios físicos (induzidos ou não por medicações).

Se o ganho ponderal observado está associado com a medicação utilizada, deve-se considerar sua substituição, se possível. O aripiprazol, a carbamazepina e a lamotrigina têm um menor efeito sobre o peso corporal<sup>28</sup>. Enfatiza-se, entretanto, que a troca por princípios metabolicamente mais neutros pode não resultar em perda de peso em todos os casos<sup>28</sup>.

Intervenções motivacionais breves embasadas nos princípios da entrevista motivacional são potencialmente eficazes na prevenção do ganho ponderal em indivíduos jovens com TB no início do uso de medicações psicotrópicas<sup>28</sup>. Uma intervenção com foco no desenvolvimento de metas terapêuticas individualizadas e relevantes pode levar a mudanças de estilo de vida benéficas, indicando que pacientes com TB podem aprender estratégias para neutralizar os efeitos das medicações sobre o peso e o metabolismo em geral<sup>29</sup>.

<sup>1</sup> Médico psiquiatra colaborador, Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>2</sup> Médica assistente, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>3</sup> Professor associado, Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

A metformina tem se mostrado eficaz em auxiliar os pacientes com transtornos mentais graves a perder peso associado ao uso de antipsicóticos atípicos, com aumento secundário da sensibilidade à insulina<sup>22</sup> e, possivelmente, evitando ou retardando o aparecimento do DM2.

O topiramato também tem se mostrado útil na redução de peso em indivíduos com transtornos mentais graves, incluindo o TB, embora as evidências sejam menos robustas<sup>22,23</sup>.

### SÍNDROME METABÓLICA

A composição de fatores de risco cardiovascular previamente discutidos, que incluem a obesidade abdominal, a resistência à insulina, a dislipidemia aterogênica (hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-c) e a hipertensão arterial, é definida como síndrome metabólica (Tabela 3).

**Tabela 3** - Critérios diagnósticos de síndrome metabólica conforme diferentes organizações

Critério clínico	OMS (1998) <sup>30</sup>	NCEP-ATP-III (2001) <sup>31,*</sup>	NCEP-ATP-III-modificado (2005) <sup>32,*</sup>	IDF (2009) <sup>33,†</sup>
Resistência à insulina/glicemia plasmática	DM, intolerância à glicose ou teste oral de tolerância à glicose alterado, mais quaisquer dois dos seguintes	GJ ≥ 110 mg/dL ou DM	GJ ≥ 100 mg/dL ou DM	GJ ≥ 100 mg/dL ou tratamento medicamentoso para glicemia elevada
Obesidade	Relação C/Q > 0,90 (homens) ou > 0,85 (mulheres) e/ou IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	Circunferência abdominal ≥ 102 cm (homens) ou ≥ 88 cm (mulheres)	Circunferência abdominal ≥ 102 cm (homens) ou ≥ 88 cm (mulheres)	Circunferência abdominal ≥ 94 cm (homens) ou ≥ 80 cm (mulheres)
Perfil lipídico	TG ≥ 150 mg/dL e/ou HDL-c < 35 mg/dL (homens) ou < 39 mg/dL (mulheres)	TG ≥ 150 mg/dL e/ou HDL-c < 40 mg/dL (homens) ou < 50 mg/dL (mulheres)	TG ≥ 150 mg/dL ou tratamento medicamentoso para hipertrigliceridemia e/ou HDL-c < 40 mg/dL (homens) ou < 50 mg/dL (mulheres) ou tratamento medicamentoso para HDL-c diminuído	TG ≥ 150 mg/dL ou tratamento medicamentoso para hipertrigliceridemia e/ou HDL-c < 40 mg/dL (homens) ou < 50 mg/dL (mulheres) ou tratamento medicamentoso para HDL-c diminuído
Pressão arterial	≥ 140 x 90 mmHg	≥ 130 x 85 mmHg	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg ou tratamento medicamentoso para hipertensão arterial em paciente com histórico de hipertensão	PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 85 mmHg ou tratamento medicamentoso para hipertensão arterial em paciente com histórico de hipertensão
Outros	Microalbuminúria			

\* Necessários três ou mais critérios para o diagnóstico.

† Necessária presença de obesidade abdominal mais dois critérios para o diagnóstico.

OMS = Organização Mundial da Saúde; NCEP-ATP-III = National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; GJ = glicemia de jejum; C/Q = cintura/quadril; TG = triglicerídeos; HDL-c = lipoproteína de alta densidade - colesterol; DM = diabetes mellitus; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.



Como visto, cada um desses componentes tem sido observado em taxas maiores no TB do que na população em geral. Sua prevalência de forma conjugada, configurando o diagnóstico da síndrome metabólica, no TB, é quase duas vezes maior que a taxa da população geral<sup>34</sup>. Os pacientes que utilizam medicação antipsicótica apresentam risco maior<sup>34</sup>.

A importância da síndrome metabólica reside na sua identificação como fator de risco múltiplo para o desenvolvimento de DM2 e doenças cardiovasculares, e o manejo de cada um de seus componentes foi discutido anteriormente.

## TABAGISMO

O tabagismo é o mais importante fator de risco comportamental modificável associado ao risco de doenças cardiovasculares, e a gravidade destas aumenta em função do número de maços-anos<sup>6</sup>.

O tabagismo é significativamente comum entre pessoas com TB, com prevalência variando de 31 a 68%<sup>1,35</sup>, e pacientes com maior gravidade da doença, bem como em uso de antipsicóticos atípicos, são mais propensos a serem fumantes<sup>35</sup>.

Apesar de evidências demonstrando motivação para deixar de fumar, um estudo com fumantes com TB constatou que apenas um terço dos médicos aconselham seus pacientes sobre a cessação do tabagismo<sup>36</sup>.

Recentes pesquisas têm demonstrado que pacientes com condições psiquiátricas respondem tão bem quanto a população geral ao tratamento da dependência de nicotina em curto prazo. Apesar de resultados menos consistentes em longo prazo<sup>37</sup>, os pacientes devem ser encorajados a utilizar intervenções personalizadas, envolvendo farmacoterapia e abordagens de aconselhamento<sup>38</sup>.

Ensaios terapêuticos em pacientes com TB são escassos. Pequenos ensaios clínicos randomizados realizados com bupropiona não mostram agravamento de sintomas psiquiátricos<sup>38</sup>. Entretanto, ela deve ser usada com cuidado, pois sintomas maníacos foram observados no tratamento da depressão bipolar<sup>39</sup>.

Dados recentes mostram a superioridade da vareniclina sobre o placebo nas fases aguda e de manutenção em amostras de pacientes com transtornos mentais

graves<sup>36</sup>. Casos de mania, sintomas psicóticos e um caso de suicídio de um paciente com TB instável foram relatados<sup>36</sup>. Isso indica que, embora pouco frequentes, exacerbações psicopatológicas podem ocorrer.

Um ensaio clínico ecológico multicêntrico de 9 meses de seguimento de indivíduos com transtornos mentais graves estabilizados demonstrou eficácia e segurança no uso de vareniclina ou adesivos de nicotina transdérmica, em combinação com terapia de grupo intensiva específica, apesar de significativo aumento de peso e índice de massa corporal em ambos os tratamentos<sup>36</sup>.

## DISCUSSÃO

A presente revisão apresenta um panorama de elevada mortalidade prematura, principalmente por doenças cardiovasculares, em indivíduos com TB. Os portadores da doença vivem em média 15 anos menos que a população geral<sup>13</sup>. A razão dessa elevada vulnerabilidade para doenças cardiovasculares no TB não está totalmente esclarecida, devendo mais provavelmente resultar de fatores múltiplos.

É necessário considerar que a confiança predominante em dados de pacientes internados (com possível viés e pouca generalização por incluir apenas casos graves) ou amostras de base comunitária (de tamanhos de amostra limitados) é uma limitação dos estudos de taxa de mortalidade padronizada no TB<sup>5</sup>. Além disso, na interpretação dos achados de aumento da mortalidade, há a questão da baixa probabilidade de envolvimento nas pesquisas de pacientes sem uso de medicações. Portanto, é difícil avaliar o papel dessas medicações nessa associação.

As evidências apresentadas nesta revisão reforçam, no entanto, a necessidade de um esforço especial na abordagem dos fatores de risco cardiovascular através de um melhor manejo clínico. Um maior foco também na promoção de hábitos de vida saudáveis é necessário para pessoas com TB.

Pacientes com TB frequentemente não têm conhecimento de sua predisposição para comorbidades médicas<sup>2</sup> e de que a maior parte desse risco pode ser evitada, levando-os a entender os cuidados psiquiátricos como sua única forma de assistência médica<sup>40</sup>. A tendência de psiquiatras em focar a saúde mental ao

<sup>1</sup> Médico psiquiatra colaborador, Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>2</sup> Médica assistente, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>3</sup> Professor associado, Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

invés de incluir a saúde física também é uma importante barreira para o melhor cuidado físico<sup>41</sup>.

Assim, é importante que os psiquiatras sejam cautelosos em relação às comorbidades de seus pacientes com TB, a fim de planejar o acompanhamento, personalizar a farmacoterapia, identificar quando o tratamento médico imediato é necessário<sup>19</sup> e avaliar as respostas adequadas às intervenções, assegurando uma abordagem integrada para aqueles que apresentam maior risco para doenças cardiovasculares<sup>25</sup>.

O atraso no diagnóstico, o não reconhecimento e o subtratamento das condições cardiovasculares comórbidas podem ser fonte de grande sofrimento, custos e mortes prematuras<sup>40</sup>.

Os médicos devem também estar atentos para o fato de que qualquer deterioração clínica do TB, como o aumento de sintomas ou efeitos colaterais das medicações, pode comprometer o controle e tratamento de doenças metabólicas e cardiovasculares, e o manejo abrangente pode exigir ajustes específicos no plano de cuidados.

Apesar de evidências limitadas de intervenções específicas<sup>42</sup>, esta revisão dos fatores de risco cardiovascular no TB indica que podem haver diversos pontos de ação e condutas tanto na prevenção primária como na abordagem e no tratamento do risco aumentado para doenças cardiovasculares.

## CONCLUSÃO

Encontramos altas taxas de morte prematura de pacientes diagnosticados com TB por diversas causas, mas a principal delas, as doenças cardiovasculares, são condições médicas passíveis de prevenção e tratamento. Os psiquiatras devem assumir um papel de liderança na promoção de estilo de vida saudável, na detecção precoce dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais e no acompanhamento regular das anormalidades metabólicas e da saúde física, facilitando o acesso ao tratamento adequado em colaboração com os cuidados primários. A minimização dos fatores de risco cardiovascular é essencial para a redução da excessiva mortalidade prematura, bem como de eventos cardiovasculares não fatais, além de melhorar a qualidade de vida de pacientes com TB.

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

Fontes de financiamento inexistentes.

**Correspondência:** Vinicius R. de Oliveira, Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785, 3º andar, Ala Norte – Ceapesq, sala 4, Cerqueira César, CEP 05403-010, São Paulo, SP.

E-mail: [vinicius.r.oliveira@gmail.com](mailto:vinicius.r.oliveira@gmail.com)

## Referências

1. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10:52-77.
2. Sylvia LG, Shelton RC, Kemp DE, Bernstein EE, Friedman ES, Brody BD, et al. Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). *Bipolar Disord*. 2015;17:212-23.
3. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv*. 2009;60:147-56.
4. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res*. 2011;131:101-4.
5. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DP. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131:417-25.
6. Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, McIntyre RS, Miller GE, Raghuvver G, et al. Major depressive disorder and bipolar disorder predispose youth to accelerated atherosclerosis and early cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:965-86.
7. Fiedorowicz JG, Solomon DA, Endicott J, Leon AC, Li C, Rice JP, et al. Manic/hypomanic symptom burden and cardiovascular mortality in bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2009;71:598-606.



8. Goldstein BI, Fagiolini A, Houck P, Kupfer DJ. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord.* 2009;11:657-62.
9. Gomes FA, Almeida KM, Magalhães PV, Caetano SC, Kauer-Sant'Anna M, Lafer B, et al. Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder: a report from the Brazilian research network in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35:126-30.
10. de Almeida KM, de Macedo-Soares MB, Kluger Issler C, Antonio Amaral J, Caetano SC, da Silva Dias R, et al. Obesity and metabolic syndrome in Brazilian patients with bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr.* 2009;21:84-8.
11. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekbohm A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:844-50.
12. Daumit GL, Anthony CB, Ford DE, Fahey M, Skinner EA, Lehman AF, et al. Pattern of mortality in a sample of Maryland residents with severe mental illness. *Psychiatry Res.* 2010;176:242-5.
13. Hoang U, Stewart R, Goldacre MJ. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. *BMJ.* 2011;343:d5422.
14. Laursen TM, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Ösby U, Alinaghizadeh H, et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS One.* 2013;8:e67133.
15. Osborn DP, Hardoon S, Omar RZ, Holt RI, King M, Larsen J, et al. Cardiovascular risk prediction models for people with severe mental illness: results from the prediction and management of cardiovascular risk in people with severe mental illnesses (PRIMROSE) research program. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:143-51.
16. de Almeida KM, Moreira CL, Lafer B. Metabolic syndrome and bipolar disorder: what should psychiatrists know? *CNS Neurosci Ther.* 2012;18:160-6.
17. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord.* 2009;11:559-95.
18. Bauer IE, Gálvez JF, Hamilton JE, Balanzá-Martínez V, Zunta-Soares GB, Soares JC, et al. Lifestyle interventions targeting dietary habits and exercise in bipolar disorder: a systematic review. *J Psychiatr Res.* 2016;74:1-7.
19. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2004;6:368-73.
20. Chien IC, Lin CH, Chou YJ, Chou P. Risk of hypertension in patients with bipolar disorder in Taiwan: a population-based study. *Compr Psychiatry.* 2013;54:687-93.
21. Johannessen L, Strudsholm U, Foldager L, Munk-Jørgensen P. Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia. *J Affect Disord.* 2006;95:13-7.
22. Kouidrat Y, Amad A, De Hert M. Emerging drugs and indications for cardio-metabolic disorders in people with severe mental illness. *Curr Pharm Des.* 2015;21:3317-24.
23. Gierisch JM, Nieuwsma JA, Bradford DW, Wilder CM, Mann-Wrobel MC, McBroom AJ, et al. Pharmacologic and behavioral interventions to improve cardiovascular risk factors in adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2014;75:e424-40.
24. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward PB, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry.* 2016;15:166-74.
25. Calkin CV, Gardner DM, Ransom T, Alda M. The relationship between bipolar disorder and type

<sup>1</sup> Médico psiquiatra colaborador, Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>2</sup> Médica assistente, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. <sup>3</sup> Professor associado, Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

- 2 diabetes: more than just co-morbid disorders. *Ann Med.* 2013;45:171-81.
26. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med.* 2016;164:542-52.
  27. Goldstein TR, Goldstein BI, Mantz MB, Bailey B, Douaihy A. A brief motivational intervention for preventing medication-associated weight gain among youth with bipolar disorder: treatment development and case report. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011;21:275-80.
  28. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry.* 2015;14:119-36.
  29. Frank E, Wallace ML, Hall M, Hasler B, Levenson JC, Janney CA, et al. An integrated risk reduction intervention can reduce body mass index in individuals being treated for bipolar I disorder: results from a randomized trial. *Bipolar Disord.* 2015;17:424-37.
  30. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
  31. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
  32. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute, Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev.* 2005;13:322-7.
  33. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640-5.
  34. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry.* 2013;170:265-74.
  35. Waxmonsky JA, Thomas MR, Miklowitz DJ, Allen MH, Wisniewski SR, Zhang H, et al. Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005;27:321-8.
  36. Garcia-Portilla MP, Garcia-Alvarez L, Sarramea F, Galvan G, Diaz-Mesa E, Bobes-Bascaran T, et al. It is feasible and effective to help patients with severe mental disorders to quit smoking: an ecological pragmatic clinical trial with transdermal nicotine patches and varenicline. *Schizophr Res.* 2016;176:272-80.
  37. Callaghan RC, Veldhuizen S, Jeysingh T, Orlan C, Graham C, Kakouris G, et al. Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *J Psychiatr Res.* 2014;48:102-10.
  38. Cerimele JM, Halperin AC, Saxon AJ. Tobacco use treatment in primary care patients with psychiatric illness. *J Am Board Fam Med.* 2014;27:399-410.
  39. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International

# ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

VINICIUS R. DE OLIVEIRA  
KARLA MATHIAS DE ALMEIDA  
BENY LAFER

# ARTIGO

- Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1249-62.
40. Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1689-95.
41. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndeti DM, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry*. 2011;10:138-51.
42. Kisely S, Preston N, Xiao J, Lawrence D, Louise S, Crowe E. Reducing all-cause mortality among patients with psychiatric disorders: a population-based study. *CMAJ*. 2013;185:E50-6.



## PSICOFOBIA É UM CRIME!

APOIE A ABP NESTA CAMPANHA

Psicofobia é o preconceito contra os portadores de Transtornos e de Deficiências Mentais

Campanha da ABP contra o estigma

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