

TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR NO IDOSO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER IN THE ELDERLY: A REVIEW OF THE LITERATURE

Resumo

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma condição potencialmente grave, caracterizada por mudanças de humor e disfunção cognitiva e funcional. O presente artigo revisa as evidências atualizadas das intervenções farmacológicas e não medicamentosas direcionadas ao TAB em idosos. Diretrizes baseadas em evidências, embora sejam úteis na promoção de uma terapia racional e eficaz, ainda são relativamente reduzidas no TAB em idosos. As recomendações atuais para mania aguda incluem o uso de antipsicóticos atípicos (por exemplo, risperidona, quetiapina, olanzapina), lítio (de maneira criteriosa) e a eleição de valproato como terapia padrão ouro. Na depressão aguda do TAB, os agentes de primeira linha em monoterapia podem incluir lítio, lamotrigina, quetiapina e quetiapina de liberação prolongada. No que se refere à escolha do estabilizador de humor ideal, o maior potencial de efeitos colaterais relacionados ao lítio vem desestimulando sua prescrição em indivíduos idosos. A eletroconvulsoterapia, embora limitada pela evidência, pode ser uma opção para casos graves/refratários.

Palavras-chave: Bipolar, idoso, tratamento, mania, depressão, envelhecimento.

Abstract

Bipolar disorder (BAD) is a potentially severe condition characterized by mood shifts and cognitive and functional dysfunction. This article reviews updated evidence on the pharmacological and non-drug interventions for BD in the elderly. Evidence-based guidelines, although useful in promoting rational and effective therapy, are still relatively scarce for BD in aged individuals. Current recommendations for acute mania include the use of

atypical antipsychotics (e.g., risperidone, quetiapine, olanzapine), lithium (with judicious administration), and the choice of valproate as a gold standard therapy. In acute BD depression, first-line monotherapy agents may include lithium, lamotrigine, quetiapine, and extended-release quetiapine (XR). Regarding the choice of the ideal mood stabilizer, the greater potential for side effects associated with lithium has discouraged its prescription in elderly individuals. Electroconvulsive therapy, although limited by the evidence available, may be an option for severe/refractory cases.

Keywords: Bipolar, elderly, treatment, mania, depression, aging.

INTRODUÇÃO

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma condição potencialmente grave, caracterizada por mudanças de humor periódicas, euforia e desinibição, geralmente acompanhada por disfunção cognitiva e prejuízo funcional. A prevalência estimada de TAB na vida adulta pode variar de 2,8 a 6,5%¹. Na população idosa, sua prevalência é ainda pouco conhecida. O Epidemiologic Catchment Area Study, envolvendo em torno de 20.000 pacientes ambulatoriais, estimou-a em 0,2% no grupo de 45-64 anos², enquanto outro estudo, populacional, encontrou uma prevalência de 0,6% em adultos com 65 anos ou mais³. A neurobiologia do TAB em pacientes idosos permanece amplamente discutida, estando possivelmente associada a alterações na estrutura e conectividade cerebral, particularmente nos lobos frontal e temporal⁴; por outro lado, fatores genéticos e ambientais parecem estar associados em menor extensão com as características clínicas nesse grupo etário. Em relação aos sistemas de classificação – a 5ª edição do



¹ Instituto de Medicina Geral, Universidade Goethe, Frankfurt am Main, Alemanha. Universidade de Frankfurt, Frankfurt, Alemanha. ² Grupo de Pesquisa em Psiquiatria Translacional e Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE. ³ Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)⁵ e a 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10)⁶ –, as manifestações clínicas do TAB em idosos e em outras faixas etárias são essencialmente idênticas.

Um grande número de estudos tem relatado alterações cognitivas entre pacientes idosos com TAB. Os domínios mais comprometidos foram velocidade de processamento e funcionamento executivo. Evidências mais recentes têm demonstrado que esse padrão cognitivo é um traço característico do TAB em geral, e algumas evidências foram coletadas sobre uma piora de tais déficits funcionais em pacientes mais velhos⁷. As taxas de mortalidade, incluindo suicídio, são mais elevadas entre os pacientes idosos com TAB, quando comparados à população geral⁸. Evidências também relataram maior uso de serviços ambulatoriais de psiquiatria geral e psicogeriatría entre os pacientes com TAB quando comparados com indivíduos com depressão unipolar⁹.

No presente artigo, são discutidas as evidências mais recentes no tratamento do TAB em idosos, bem como as perspectivas terapêuticas para esta condição.

RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA A INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NO TAB EM IDOSOS

Peculiaridades do TAB entre pacientes idosos

A abordagem terapêutica inicial deve levar em consideração múltiplos aspectos que diferenciam o quadro clínico de TAB em idosos dos achados em adultos mais jovens. Embora pouco seja conhecido a respeito do papel da medicação na conectividade neuronal, a experiência clínica comprova o maior número de efeitos adversos entre idosos com TAB, incluindo discinesia tardia, tontura e sedação. A biodisponibilidade de uma medicação psicotrópica pode ser alterada pela absorção gastrointestinal, redução da massa muscular associada a uma maior porcentagem de gordura no corpo humano, redução do metabolismo de primeira passagem hepático e biotransformação hepática, bem como por uma diminuição da albumina sérica. Tomadas em conjunto, as alterações farmacocinéticas relacionadas com a idade justificam a regra geral de “começar em doses baixas e progredir lentamente” (*start low, go slow*). A ocorrência de sintomas depressivos no TAB, em geral mais frequente

que sintomas hipomaníacos ou maníacos, pode dificultar o diagnóstico¹⁰. Além disso, o primeiro episódio do TAB na velhice costuma ter menor intensidade sintomática e polaridade depressiva predominante¹¹. Por outro lado, até 25% dos pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior (TDM) podem apresentar características de TAB¹².

Como em pacientes jovens e adultos, o reconhecimento de sintomas maníacos típicos no paciente idoso é uma necessidade primária para um diagnóstico adequado: a aceleração do pensamento, premência da fala, distração, labilidade afetiva, aumento da energia e atividade e redução do sono podem levar à reconsideração do diagnóstico de TAB em pacientes anteriormente categorizados como TDM¹³.

Identificando potenciais riscos e complicações antes do tratamento

Em geral, a própria idade tem sido considerada como um fator de risco importante para efeitos colaterais associados à medicação, incluindo o maior risco de quedas, insuficiência renal aguda e sintomas parkinsonianos. Os adultos mais velhos têm, assim, um risco aumentado de desenvolver várias reações adversas, principalmente relacionadas com a toxicidade da medicação, a presença de um processo patológico em comorbidade e o uso de múltiplos medicamentos. A segurança do paciente deve ser uma grande preocupação nesses casos. O gerenciamento de medicamentos requer o monitoramento de níveis séricos terapêuticos seguros, bem como a detecção rápida de efeitos colaterais¹⁴. Uma revisão recente também definiu um subgrupo de idosos com TAB, cujas características clínicas, e possivelmente de aspectos da fisiopatologia, caracterizavam uma entidade clínica específica. Tais sujeitos podem representar até 25% da população idosa com TAB, tendo sido o quadro designado como transtorno bipolar de idade avançada (TBIA). No entanto, a validade desse diagnóstico ainda aguarda mais evidências de estudos clínicos e de ensaios controlados para a determinação da melhor intervenção para estes casos¹⁵.

Algumas particularidades no manejo do TAB em idosos exigem monitoramento cuidadoso. Indivíduos idosos com TAB estão entre os grupos de maior risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica,

GILBERTO SOUSA ALVES
FELIPE KENJI SUDO
LUCAS BRIAND
JOHANNES PANTEL

principalmente os que estão em uso de olanzapina e clozapina¹⁶. O risco de distúrbios cognitivos induzidos pela medicação também deve ser considerado, especialmente quando são aplicadas polifarmácia e doses mais elevadas¹⁷. Curiosamente, a evidência crescente apoia os efeitos da ingestão crônica de lítio no atraso da progressão da neurodegeneração em pacientes com hipertensão arterial com alto risco de desenvolver a doença de Alzheimer¹⁸. O risco de queda pode aumentar em pacientes internados usando lítio, anticonvulsivantes, antipsicóticos e antidepressivos¹⁹. Por sua vez, o uso de anticonvulsivantes pode aumentar em duas vezes o risco de fratura óssea em indivíduos mais idosos²⁰.

RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS PARA O TRATAMENTO DO TAB EM IDOSOS

A necessidade de promover um uso racional da medicação e da intervenção não farmacológica justificou o desenvolvimento de diretrizes para o tratamento do TAB em adultos. Como resultado, as publicações da Associação Americana de Psiquiatria, da Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) e da Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica (World Federation of Societies of Biological Psychiatry – WFSBP) têm alcançado popularidade crescente. Algumas das principais questões sublinhadas pelas diretrizes são segurança, tolerabilidade e interações potencialmente indesejáveis.

As recomendações a seguir para o tratamento de pacientes idosos com TAB foram baseadas em diretrizes clínicas^{12,21-23}, resultados de estudos populacionais mistos, pequenas séries de casos²⁴ e relatórios sobre eficácia e tolerabilidade de agentes nessa população. De 998 ensaios clínicos avaliando TAB registrados no American Clinical Trial Registry, apenas nove recrutaram especificamente pacientes mais velhos²⁵. Destacam-se as diferenças na farmacocinética, comorbidades psiquiátricas e médicas gerais e o uso concomitante de múltiplos medicamentos, que são alguns dos fatores que podem influenciar a resposta ao tratamento e a tolerabilidade e devem ser considerados pelos médicos ao assistirem esses pacientes.

De forma geral, o nível de evidência para o TAB aponta para a escassez de estudos controlados e randomizados que recomendem a prescrição segura e eficaz do lítio,

valproato e outros estabilizadores de humor em pacientes mais velhos. Apesar disso, um grande esforço tem sido feito por algumas revisões²⁶⁻²⁹ para resumir as evidências sobre o manejo e tratamento do TAB em idosos.

Tratamento farmacológico

Manejo de emergência da mania aguda

Quando a terapia oral é possível, antipsicóticos atípicos, incluindo risperidona, olanzapina e quetiapina, e valproato devem ser considerados no tratamento precoce da agitação aguda. Benzodiazepínicos (clonazepam e lorazepam) não devem ser usadas em monoterapia, mas podem ser adjuvantes úteis para sedar pacientes agitados. Em doentes que recusam medicamentos orais, devem ser considerados olanzapina, ziprasidona e aripiprazol intramusculares ou uma combinação de haloperidol e benzodiazepínico. O valproato sódico por via intravenosa ou o divalproato oral de liberação prolongada (*extended release* – ER) demonstraram melhorar a mania aguda em estudos recentes. Os antidepressivos devem ser diminuídos e descontinuados^{12,21}.

Manejo da mania aguda

Indivíduos maníacos não tratados ou aqueles que usam outros medicamentos devem iniciar tratamento com agentes de primeira linha (Figura 1). Os agentes de primeira linha para o tratamento da mania aguda em monoterapia incluem lítio, valproato (ou divalproato e divalproato ER), olanzapina, risperidona, quetiapina (e quetiapina ER), aripiprazol, asenapina, ziprasidona e paliperidona ER. Para mania disfórica ou mista, valproato ou carbamazepina ou antipsicóticos atípicos podem ter melhor eficácia do que o lítio³⁰⁻³². O ácido valproico pode ser preferido ao lítio na mania secundária, particularmente associada ao acidente vascular cerebral e à demência, bem como em sujeitos com insuficiência renal e distúrbios cardíacos, enquanto o lítio pode ser mais seguro em indivíduos com doenças hepáticas e em pacientes que usam varfarina^{32,33}. A carbamazepina deve ser utilizada com precaução, devido às interações medicamentosas e ao risco de síndrome de Steven-Johnson²². A genotipagem do HLA-B-1502 foi aconselhada para reduzir o risco de reações de hipersensibilidade quando se utiliza carbamazepina²². A oxcarbazepina produz menos interações medicamentosas, mas o risco de hiponatremia

¹ Instituto de Medicina Geral, Universidade Goethe, Frankfurt am Main, Alemanha. Universidade de Frankfurt, Frankfurt, Alemanha. ² Grupo de Pesquisa em Psiquiatria Translacional e Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE. ³ Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.



e os resultados inconclusivos dos estudos que avaliam seu efeito na mania reduziram-na a uma opção de terceira linha²¹. Conforme mencionado, a olanzapina e a clozapina devem ser evitadas em pacientes com risco de síndrome metabólica²². A risperidona é categorizada como um agente de primeira linha em uma diretriz³², mas efeitos extrapiramidais podem piorar a função motora em indivíduos mais idosos, e existem apenas dados limitados em relação à sua eficácia em estados mistos. A ziprasidona pode ser eficaz, mas o potencial de toxicidade cardíaca deve ser uma preocupação quando administrada em idosos³². Além disso, a tolerabilidade do lítio é menor nos idosos, e a neurotoxicidade ocorre em concentrações consideradas seguras na população adulta em geral. A depuração do lítio diminui com a idade devido à filtração glomerular menos eficiente. Além disso, os fármacos comumente usados por pessoas mais velhas, como diuréticos tiazídicos, inibidores da ECA e anti-inflamatórios não esteroidais, podem aumentar as concentrações séricas de lítio³⁴.

Embora menos de 10% dos pacientes em mania aguda recebam monoterapia, os pesquisadores recomendaram que os clínicos devem evitar a terapia combinada em indivíduos mais velhos com TAB, de modo que as interações medicamentosas e os efeitos colaterais poderiam ser minimizados^{22,32}. Somente quando a resposta à monoterapia é insatisfatória deve-se adicionar um agente de primeira linha alternativo. A combinação de lítio com valproato pode ter eficácia 1,5 vezes melhor do que a monoterapia com qualquer droga²². Outra terapia adjuvante de primeira linha inclui combinações dos seguintes agentes com lítio ou divalproato: risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol ou asenapina. Estudos sugeriram que cerca de 20% mais pacientes poderiam responder com terapia combinada do que com estabilizador de humor em monoterapia²¹.

Os pacientes que são intolerantes ou não respondivos à monoterapia ou à terapia combinada com agentes de primeira linha devem então receber um agente de segunda linha. A terapia de segunda linha inclui agentes de monoterapia [carbamazepina, carbamazepina ER, haloperidol e eletroconvulsoterapia (ECT)] ou terapia combinada (lítio + divalproato). Embora a ECT possa ser uma opção eficaz para o tratamento da mania aguda, os estudos não têm sido rigorosos, portanto mais dados são necessários para incluí-la entre a primeira linha de intervenção. O haloperidol demonstrou ser mais eficaz na mania aguda do que o lítio, divalproato, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, carbamazepina, asenapina e lamotrigina. No entanto, vários autores aconselham que o uso de haloperidol seja limitado a curtos períodos, uma vez que pode aumentar o risco de um episódio depressivo^{21,22}.

As opções de terceira linha mostraram-se benéficas em pequenos ensaios, mas ainda são necessários estudos adicionais para recomendar sua aplicação formal. Esses agentes são, em monoterapia, clorpromazina, clozapina, oxcarbazepina e tamoxifeno. Estratégias combinadas de terceira linha incluem lítio ou divalproato + haloperidol, lítio + carbamazepina e tamoxifeno adjuvante²¹.

Os agentes que apresentaram resultados negativos nos ensaios e, portanto, não são recomendados para o tratamento da mania aguda são gabapentina, topiramato, lamotrigina, verapamil e tiagabina. As combinações que não mostram benefícios em estados

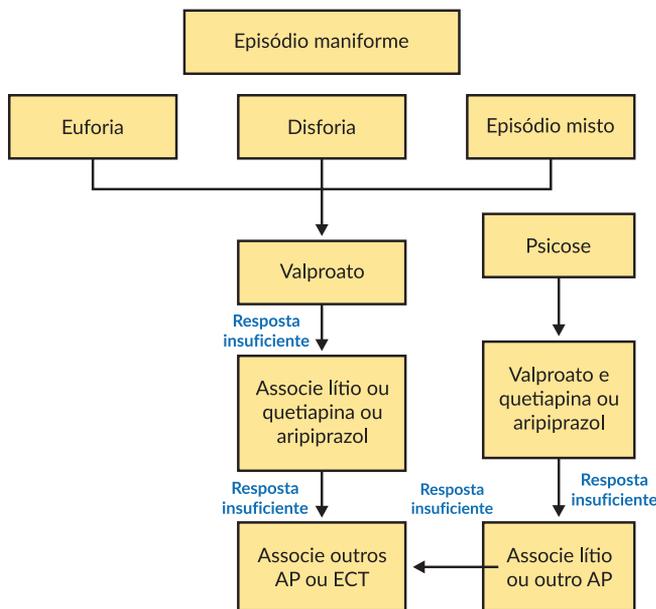


Figura 1 - Algoritmo para episódio maníaco em pacientes idosos com transtorno afetivo bipolar (adaptado de Yatham et al.²¹ e Grunze et al.³⁵).

AP = antipsicótico atípico; ECT = eletroconvulsoterapia.

maníacos são: risperidona + carbamazepina e olanzapina + carbamazepina^{21,22}. Essa última terapia combinada pode aumentar o risco de dislipidemia e ganho de peso; portanto, não deve ser usada em pacientes idosos com TAB e sobrepeso²².

Os antidepressivos devem ser descontinuados, e fatores que podem perpetuar os sintomas maníacos, como medicação prescrita, uso/abuso de drogas ilícitas ou uma doença endócrina, devem ser descartados. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar estimulantes, como cafeína e álcool, e a diminuir gradualmente o uso de nicotina²¹. Hipnóticos e sedativos devem ser descontinuados assim que os sintomas melhorarem¹².

De acordo com o estudo Striving Towards Empowerment and Medication Adherence (STEP-AD), o subgrupo TAB mais idoso que alcançou a remissão sintomática teve uma dose média diária de 689 (\pm 265) mg de lítio, valor próximo da dose mínima recomendada para adultos jovens com este transtorno. O valproato também foi utilizado em doses mais baixas em idosos com TAB do que em indivíduos mais jovens, mas as doses médias diárias estavam dentro da faixa recomendada para adultos jovens³⁶.

Manejo da depressão bipolar aguda

Os pacientes virgens de tratamento devem começar com um agente de primeira linha (Figura 2). De acordo com a diretriz da CANMAT, agentes de primeira linha em monoterapia são lítio, lamotrigina, quetiapina e quetiapina ER²¹; entretanto, o consenso de Taiwan incluiu apenas a quetiapina como agente de primeira linha para a depressão bipolar aguda²². A Associação Britânica de Psicofarmacologia recomendou quetiapina e lamotrigina como opções de primeira linha¹². A resposta anterior a um medicamento parece ser preditor confiável para o sucesso do tratamento a longo prazo³⁵. As estratégias de primeira linha combinadas incluem: lítio ou divalproato + ISRS, olanzapina + ISRS, lítio + divalproato, lítio ou divalproato + bupropiona²¹. A WFSBP contraindicou o lítio em monoterapia para a depressão bipolar devido a dados inconclusivos; por outro lado, a combinação de lítio e lamotrigina foi considerada a primeira escolha quando a monoterapia falhou³⁵. A quetiapina e a quetiapina ER foram aceitas como agente de primeira opção em todas as diretrizes.

A controvérsia nesse campo é abundante. Uma metanálise recente relatou que a superioridade estatística dos agentes ativos em relação ao placebo foi identificada em apenas metade dos ensaios. A evidência foi declarada inconsistente, desfavorável ou mal estudada para vários tratamentos. Por exemplo, os autores relataram que não havia um estudo bem conduzido mostrando a eficácia do lítio na depressão bipolar aguda³⁷. Um estudo prospectivo multicêntrico com a lamotrigina mostrou melhora significativa na depressão (57,4% de remissão e 64,8% de resposta) e melhora do *status* funcional em idosos deprimidos bipolares³⁸. No entanto, a necessidade de administrá-la lentamente para evitar efeitos colaterais dermatológicos pode dificultar a utilização em fases bipolares agudas. O valproato foi pouco estudado até o presente nessa fase da doença. A quetiapina provou ser superior ao placebo em cinco ensaios clínicos, embora o tamanho de efeito tenha sido moderado. A combinação olanzapina + fluoxetina obteve maior tamanho de efeito para o manejo da depressão bipolar em uma metanálise recente, embora

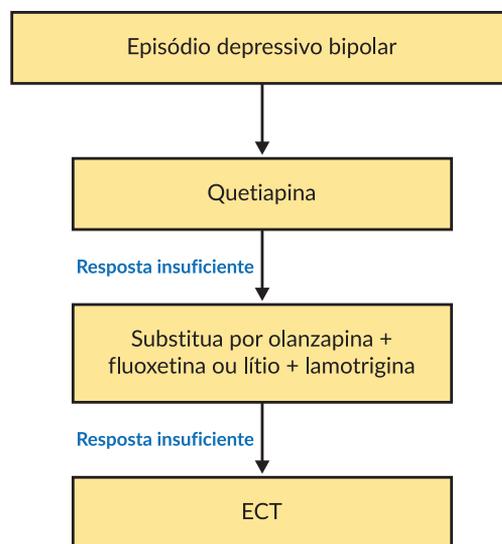


Figura 2 - Algoritmo para episódio depressivo em pacientes idosos com transtorno afetivo bipolar (adaptado de Grunze et al.³⁵ e Zhang et al.⁴¹).

ECT = eletroconvulsoterapia.



¹ Instituto de Medicina Geral, Universidade Goethe, Frankfurt am Main, Alemanha. Universidade de Frankfurt, Frankfurt, Alemanha. ² Grupo de Pesquisa em Psiquiatria Translacional e Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE. ³ Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

questões metodológicas e a alta taxa de abandono (38,5%) possam ter influenciado os resultados³⁷.

O uso de antidepressivos na depressão bipolar aguda tem sido objeto de debate há muito tempo. Os antidepressivos em monoterapia foram considerados contraindicados em pacientes com TAB devido à fraca evidência de eficácia³⁵. Um grande ensaio duplo-cego com placebo, que avaliou a monoterapia com antidepressivo na depressão bipolar, o estudo EMBOLDEN II, não demonstrou superioridade de 20 mg de paroxetina sobre o placebo, conforme avaliação pela Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) após 8 semanas³⁹.

Em geral, a associação de olanzapina-fluoxetina foi indicada para TAB, embora não haja especificação de tal uso para TAB geriátrico⁴⁰. Por outro lado, uma metanálise recente de ensaios randomizados, duplos-cegos e controlados concluiu que antidepressivos não eram superiores a placebo no tratamento da depressão bipolar⁴¹. A evidência da pesquisa sobre o risco de virada maníaca com antidepressivos é inconsistente²².

Manejo do estado de mania mista

As recomendações para o episódio misto foram pouco abordadas na literatura, particularmente devido à definição imprecisa de estado misto¹⁰. Pacientes classificados como exibindo estados mistos podem apresentar episódios depressivos mais graves e estados maníacos um pouco mais leves do que aqueles que apresentam somente mania.

Algumas evidências sugeriram a superioridade do valproato em relação ao lítio em estados mistos, mas essa recomendação ainda é objeto de controvérsia.

Terapia de manutenção

O período de continuidade é definido como os primeiros 6 meses após o episódio agudo, enquanto o período de manutenção refere-se aos 6-12 meses após remissão de sintomas agudos²². Atualmente, não há consenso internacional para a indicação do tratamento de manutenção. Embora as diretrizes norte-americanas sugerissem que o tratamento da fase de manutenção devesse ser adotado após cada episódio, as recomendações europeias indicaram sua necessidade somente após o segundo episódio e

com um intervalo de menos de 3 anos entre os dois episódios. As diretrizes da WFSBP recomendaram terapia de manutenção apenas para: (1) pacientes com primeiro episódio, sintomas graves e história familiar psiquiátrica; (2) aqueles com um segundo episódio, com história familiar psiquiátrica ou sintomas graves; e (3) aqueles com um terceiro episódio²².

De acordo com a Associação Britânica de Psicofarmacologia, o consenso de Taiwan e a CANMAT, lítio, valproato, olanzapina e quetiapina (tanto para depressão como para mania), bem como lamotrigina (para prevenção da depressão), risperidona injetável de ação prolongada são consideradas opções de monoterapia de primeira linha para o tratamento de manutenção do TAB. As diretrizes da WFSBP não incluíram valproato como escolha de primeira linha e consideraram o lítio como a opção mais efetiva para a prevenção de recaída em longo prazo, especialmente para os indicadores qualquer episódio ou mania²³. A CANMAT também incluiu a ziprasidona para prevenir episódios maníacos, enquanto que as recomendações britânicas e da WFSBP incluíam aripiprazol para prevenir a mania^{12,23}. Aripiprazol também pode ter algum efeito na prevenção da ciclagem rápida²³. Quetiapina, risperidona de depósito (mania), aripiprazol (mania) e ziprasidona (mania) também são recomendados como terapia adjuvante com lítio ou divalproato. O tratamento adjuvante com topiramato, oxcarbazepina e gabapentina produziu resultados inconsistentes^{21,22}.

O papel dos antidepressivos na fase de manutenção é discutível, considerando que mais de 50% dos pacientes podem apresentar sintomas depressivos residuais⁴². No entanto, a evidência ainda é fraca para recomendar o uso em longo prazo de antidepressivos em TAB²³.

Manejo das reações adversas da terapia

Como regra geral, o clínico deve estar ciente dos problemas farmacológicos envolvendo biodisponibilidade e interação entre diferentes classes de drogas. Eventos adversos comuns e raros devem ser monitorados cuidadosamente nas primeiras semanas de tratamento.

Nos últimos anos, o maior potencial de efeitos adversos tem desmotivado a prescrição de lítio no TAB em idosos. Estima-se que para cada nova prescrição

de lítio, há pelo menos três outras de valproato²⁴. Um exemplo é o efeito do lítio sobre a função da tireoide. Embora a evidência sobre essa questão continue a ser contestada, o envelhecimento tem sido considerado como um elemento importante na farmacocinética corporal, especialmente pela redução da depuração e da distribuição de lítio. Evidências anteriores relataram uma prevalência duas vezes maior de hipotireoidismo entre pacientes com TAB⁴³, mesmo que nenhum

consenso de evidência tenha ocorrido e resultados negativos também possam ter sido observados⁴⁴. Além disso, o monitoramento das interações medicamentosas é um ponto de grande preocupação, uma vez que um número considerável de medicamentos pode diminuir a excreção urinária de lítio e aumentar o risco de neurotoxicidade, incluindo a enzima conversora da angiotensina (ECA), furosemida, diuréticos tiazídicos e anti-inflamatórios não esteroidais (Tabela 1). Mais

Tabela 1 - Manejo de condições físicas frequentemente presentes no tratamento do transtorno afetivo bipolar em idosos

Cuidado com	Como abordar
Biotransformação reduzida	<ul style="list-style-type: none"> - Preferir uso de lorazepam em vez de diazepam - Evitar uso de indutores da CYP450 (CBZ) - Metabolismo deficiente de CYP1A2 pode ser um problema em 12% dos idosos
Biodisponibilidade reduzida	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorar níveis de estabilizador de humor a cada 1-2 semanas durante os primeiros 2 meses; manter níveis séricos baixos nos idosos: lítio (0,4-1 mEq/L), valproato (65-90 µg/mL) - Avaliar depuração renal, ureia e creatinina séricas a cada 1-3 meses após a linha de base
Fragilidade	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar sedação grave - Monitorar risco de quedas - Aconselhamento familiar - Considerar admissão hospitalar - Reduzir para a menor dosagem efetiva possível de antipsicótico ou estabilizador de humor - Fisioterapia
Síndrome metabólica	<ul style="list-style-type: none"> - Preferir uso em curto prazo de olanzapina no caso de diabetes (mudar para outro antipsicótico quando for possível)
Interações farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> - CBZ + bloqueador de canais de Ca⁺⁺ = risco de intoxicação por CBZ; monitorar níveis de CBZ - Lítio + anti-inflamatórios não esteroidais/metildopa/diurético de alça/inibidor de COX-2 = risco de intoxicação por lítio; evitar combinação ou monitorar cuidadosamente lítio sérico - Valproato + meropenem/imipenem = diminuição dos níveis de valproato; evitar essa combinação - Valproato + sulfonilureias (glimpirida) = diminuição dos níveis de valproato; risco de hipoglicemia - Varfarina/antidepressivos = risco de sangramento; evitar ou diminuir níveis de varfarina
Sinais de toxicidade	<ul style="list-style-type: none"> - Cognição prejudicada, tremor grosseiro, letargia, fraqueza, hiper-reflexia, ataxia, disartria, bradicardia, hipotensão, oligúria, febre - Monitorar cautelosamente sinais vitais, diurese, nível neurológico - Reduzir drasticamente ou suspender o estabilizador de humor - Considerar internação quando nível de consciência estiver rebaixado, piora dos sintomas - Administrar drogas monitorando
Função renal diminuída	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustar diariamente a dose de lítio para níveis menores - Monitorar filtração glomerular no caso de lesão renal pré-existente

CBZ = carbamazepina; COX-2 = ciclo-oxigenase-2.



¹ Instituto de Medicina Geral, Universidade Goethe, Frankfurt am Main, Alemanha. Universidade de Frankfurt, Frankfurt, Alemanha. ² Grupo de Pesquisa em Psiquiatria Translacional e Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE. ³ Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

frequentemente, as complicações relacionadas com o lítio compreendem disfunção renal, reações dérmicas, absorção reduzida e níveis plasmáticos elevados de magnésio e cálcio e ganho de peso.

O manejo de alguns problemas comuns relatados ao longo do tratamento do TAB em idosos é brevemente resumido na Tabela 1.

Tratamento não farmacológico

ECT e estimulação magnética transcraniana

A ECT é considerada um procedimento de baixo risco em indivíduos mais velhos, embora possa ocorrer aumento transitório da pressão arterial e da demanda de oxigênio pelo miocárdio⁴⁵. Pacientes idosos deprimidos são tratados com ECT mais frequentemente do que indivíduos mais jovens, devido à baixa tolerância à farmacoterapia, à necessidade de resposta rápida em indivíduos frágeis e à maior frequência de resistência ao tratamento e sintomas psicóticos. Um estudo que avaliou a eficácia da ECT aguda e de manutenção em idosos relatou uma diminuição nas taxas de hospitalização e nos dias de admissão⁴⁶.

Existem dados limitados sobre o uso da ECT em pacientes maníacos idosos, mas a boa prática clínica recomenda sua utilização nos casos graves e refratários^{33,47}. A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) pode ser um substituto para a ECT. No entanto, a quantidade e a qualidade da evidência sobre EMTr nesse grupo de pacientes são baixas, e um único estudo cego não mostrou eficácia comparável²².

Intervenções psicoterapêuticas e psicossociais

Embora a farmacoterapia seja considerada o tratamento de primeira linha, a maioria das diretrizes recomenda psicoterapia e reabilitação psicossocial em regime contínuo. Entre as intervenções adequadas para pacientes com TAB mais velhos, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e a terapia interpessoal são as modalidades de preferência, devido à presença de um componente psicoeducacional melhor caracterizado.⁴⁸ A terapia interpessoal e a terapia centrada na família também foram incluídas nas recomendações clínicas¹².

Um número relativamente pequeno de estudos controlados apoia intervenções biológicas ou psicossociais específicas para cuidados agudos ou em

longo prazo em pacientes idosos com TAB. Além disso, a falta de maiores amostras, grupos etários homogêneos, múltiplos medicamentos em uso e comorbidades médicas podem ser confundidores potenciais na maioria desses estudos.

A psicoterapia para indivíduos com TAB tem como objetivo diminuir tanto os sintomas evidentes quanto os leves/subclínicos e melhorar a qualidade de vida. Identificar e lidar com sintomas prodrômicos através da TCC mostrou melhorar a adesão ao tratamento e a manutenção da estabilidade do ritmo social⁴⁹. Além disso, ensinar os indivíduos sobre a relação entre o estresse, o contexto ambiental, a ruptura dos ciclos de sono/vigília, de um lado, e o início dos sintomas, do outro, pode prevenir os fatores desencadeantes associados à vulnerabilidade dos episódios de humor e influenciar positivamente o curso em longo prazo da doença⁴⁸.

Em resumo, estudos adicionais sobre psicoterapia e outras intervenções não farmacológicas são necessários para a melhor compreensão do papel dessas intervenções no curso do TAB. Medidas psicoeducativas direcionadas aos familiares podem reduzir a sobrecarga relacionada aos cuidados, além de possibilitar o aconselhamento acerca da necessidade de medidas protetivas ao patrimônio, por exemplo, a curatela e a tomada de decisão apoiada.

CONCLUSÕES

Apesar da evidência emergente trazida pela literatura, os esforços terapêuticos que visam tratar sintomas depressivos e maníacos no TAB em idosos ainda são limitados por algumas lacunas importantes na eficácia, segurança e tolerabilidade dos medicamentos. Além disso, a apresentação clínica mista ou pouco específica do TAB em idosos e os mecanismos neurobiológicos associados ao transtorno permanecem controversos e deverão ser esclarecidos por pesquisas futuras. Diretrizes terapêuticas reúnem a evidência atual e podem fornecer uma intervenção mais racional em sintomas agudos ou de longa duração. Pacientes idosos com TAB devem ser cautelosamente acompanhados, sempre que possível, por familiares, em relação à aderência ao tratamento, esquema de titulação das doses, exame clínico e laboratorial.

GILBERTO SOUSA ALVES
FELIPE KENJI SUDO
LUCAS BRIAND
JOHANNES PANTEL

Artigo submetido em 29/04/2017, aceito em 22/05/2017. Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fonte de financiamento: Gilberto Sousa Alves recebeu uma bolsa de pós-doutorado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; processo 209981/2013-0), tendo exercido atividades científicas como pesquisador visitante na Universidade Goethe, em Frankfurt am Main, Alemanha.

Correspondência: Gilberto Sousa Alves, Rua Prof. Costa Mendes, 1608, 4º andar, CEP 60430-140, Fortaleza, CE. Tel.: (85) 3366.8052, Fax: (85) 3366.8054. E-mail: gsalves123@hotmail.com

Referências

1. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia*. 2005;46:8-13.
2. Regier DA, Boyd JH, Burke JD Jr, Rae DS, Myers JK, Kramer M, et al. One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five epidemiologic catchment area sites. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:977-86.
3. Prévile M, Boyer R, Grenier S, Dubé M, Voyer P, Puntí R, et al. The epidemiology of psychiatric disorders in Quebec's older adult population. *Can J Psychiatry*. 2008;53:822-32.
4. Oertel-Knöchel V, Reuter J, Reinke B, Marbach K, Feddern R, Alves G, et al. Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2015;174:627-35.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
6. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines* [Internet]. 1992 [cited 2018 Jan 16]. <http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>
7. Gunning-Dixon FM, Murphy CF, Alexopoulos GS, Majcher-Tascio M, Young RC. Executive dysfunction in elderly bipolar manic patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16:506-12.
8. Dhingra U, Rabins PV. Mania in the elderly: a 5-7 year follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:581-3.
9. Bartels SJ, Forester B, Miles KM, Joyce T. Mental health service use by elderly patients with bipolar disorder and unipolar major depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000;8:160-6.
10. Bowden CL. Pharmacological treatments for bipolar disorder: present recommendations and future prospects. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;5:263-83.
11. Nivoli AM, Murru A, Pacchiarotti I, Valenti M, Rosa AR, Hidalgo D, et al. Bipolar disorder in the elderly: a cohort study comparing older and younger patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130:364-73.
12. Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2009;23:346-88.
13. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2009;166:173-81.
14. Sherrod T, Quinlan-Colwell A, Lattimore TB, Shattell MM, Kennedy-Malone L. Older adults with bipolar disorder: guidelines for primary care providers. *J Gerontol Nurs*. 2010;36:20-7; quiz 28-9.
15. Sajatovic M, Strejilevich SA, Gildengers AG, Dols A, Al Jurdi RK, Forester BP, et al. A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. *Bipolar Disord*. 2015;17:689-704.
16. McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw SS, Kemp DE, Nguyen HTT, Kahn LS, et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective. *J Affect Disord*. 2010;126:366-87.
17. Diniz BS, Nunes PV, Machado-Vieira R, Forlenza OV. Current pharmacological approaches and perspectives in the treatment of geriatric mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24:473-7.



¹ Instituto de Medicina Geral, Universidade Goethe, Frankfurt am Main, Alemanha. Universidade de Frankfurt, Frankfurt, Alemanha. ² Grupo de Pesquisa em Psiquiatria Translacional e Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE. ³ Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

18. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord*. 2010;12:87-94.
19. Lavsa SM, Fabian TJ, Saul MI, Corman SL, Coley KC. Influence of medications and diagnoses on fall risk in psychiatric inpatients. *Am J Health-Syst Pharm*. 2010;67:1274-80.
20. Mezuk B, Morden NE, Ganoczy D, Post EP, Kilbourne AM. Anticonvulsant use, bipolar disorder, and risk of fracture among older adults in the Veterans Health Administration. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18:245-55.
21. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15:1-44.
22. Bai YM, Chang CJ, Tsai SY, Chen YC, Hsiao MC, Li CT, et al. Taiwan consensus of pharmacological treatment for bipolar disorder. *J Chin Med Assoc*. 2013;76:547-56.
23. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14:154-219.
24. Shulman KI. Lithium for older adults with bipolar disorder: should it still be considered a first-line agent? *Drugs Aging*. 2010;27:607-15.
25. Health US National Institutes of Clinical Trials on Geriatric Bipolar Disorder [Internet]. [cited 2018 Jan 16]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Geriatric+Bipolar+Disorder+AND+treatment&Search=Search>
26. Shulman KI, Herrmann N. The nature and management of mania in old age. *Psychiatr Clin North Am*. 1999;22:649-65, ix.
27. Young RC, Gyulai L, Mulsant BH, Flint A, Beyer JL, Shulman KI, et al. Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age: review and recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12:342-57.
28. Sajatovic M, Madhusoodanan S, Coconcea N. Managing bipolar disorder in the elderly: defining the role of the newer agents. *Drugs Aging*. 2005;22:39-54.
29. Aziz R, Lorberg B, Tampi RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4:347-64.
30. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115:12-20.
31. Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J, de Lima MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24:19-28.
32. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10:85-116.
33. López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF, Marín-Mayor M. Abordaje terapéutico del trastorno bipolar en ancianos: tratamientos específicos y características especiales. *Psicogeriatría*. 2009;1:115-25.
34. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging*. 2000;16:165-77.
35. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11:81-109.
36. Al Jurdi RK, Marangell LB, Petersen NJ, Martinez M, Gyulai L, Sajatovic M. Prescription patterns of psychotropic medications in elderly compared with younger participants who achieved a "recovered" status in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16:922-33.
37. Selle V, Schalkwijk S, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Treatments for acute bipolar depression: meta-

GILBERTO SOUSA ALVES
FELIPE KENJI SUDO
LUCAS BRIAND
JOHANNES PANTEL

- analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47:43-52.
38. Sajatovic M, Gildengers A, Al Jurdi RK, Gyulai L, Cassidy KA, Greenberg RL, et al. Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression: a preliminary report. *Bipolar Disord*. 2011;13:294-302.
39. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry*. 2010;71:163-74.
40. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1249-62.
41. Zhang Y, Yang H, Yang S, Liang W, Dai P, Wang C, et al. Antidepressants for bipolar disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Neural Regen Res*. 2013;8:2962-74.
42. Arvilommi P, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Valtonen HM, Isometsä E. Maintenance treatment received by patients with bipolar I and II disorders--a naturalistic prospective study. *J Affect Disord*. 2010;121:116-26.
43. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:794-8.
44. Kupka RW, Nolen WA, Post RM, McElroy SL, Altshuler LL, Denicoff KD, et al. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry*. 2002;51:305-11.
45. Kelly KG, Zisselman M. Update on electroconvulsive therapy (ECT) in older adult. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:560-6.
46. Shelef A, Mazeh D, Berger U, Baruch Y, Barak Y. Acute electroconvulsive therapy followed by maintenance electroconvulsive therapy decreases hospital re-admission rates of older patients with severe mental illness. *J ECT*. 2015;31:125-8.
47. Lisanby SH. Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med*. 2007;357:1939-45.
48. Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ. Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;48:593-604.
49. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, et al. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:145-52.