
Fenótipos e fenocópias bipolares e sua variação no ciclo vital

Bipolar phenotypes and phenocopies and their variation in the life cycle

Fenotipos y fenocopias bipolares y su variación en el ciclo de vida

Leonardo Caixeta  [ORCID](#) - [Lattes](#)

Moysés de Paula Rodrigues Chaves - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Leonardo Baldaçara - [ORCID](#) - [Lattes](#)

RESUMO:

Introdução: Raros trabalhos abordam o transtorno bipolar (TB) de uma perspectiva da psicopatologia do desenvolvimento e, portanto, ainda pouco se sabe sobre como os sintomas dessa doença se apresentam ao longo do tempo, em diferentes estágios de desenvolvimento humano.

Metodologia: Nesta revisão narrativa descreveremos as apresentações não-usuais do TB ("disfarces clínicos" ou fenocópias) ao longo do ciclo da vida e suas implicações para o diagnóstico diferencial e prognóstico.

Resultados: São descritos os principais disfarces psiquiátricos ligados ao TB ao longo do ciclo de vida. As dificuldades semiológicas e, conseqüentemente, os erros diagnósticos associados ao TB, que por sua vez refletem no bom funcionamento e aumento de custos da saúde pública.

Conclusões: Outros transtornos mentais e doenças neurológicas podem ser falsamente reconhecidos como TB, visto que o diagnóstico ainda é apoiado em dados clínicos. A pesquisa translacional pode no futuro propiciar a identificação de biomarcadores e melhorar o diagnóstico diferencial. É importante também que seja considerado no diagnóstico os estágios clínicos da doença em amostras bem caracterizadas de jovens em alto risco.

Palavras-chave: crescimento e desenvolvimento, estágios do ciclo de vida, transtorno bipolar, desenvolvimento, fenótipos, ciclo vital, transtorno da personalidade *borderline*

ABSTRACT:

Introduction: Rare studies address bipolar disorder (BD) from a developmental psychopathology perspective and, therefore, little is known about how the symptoms of this disease present themselves over time, at different stages of human development. **Methodology:** In this narrative review we will describe the unusual presentations of TB ("clinical disguises" or phenocopies) throughout the life cycle and their implications for differential diagnosis and prognosis. **Results:** The main psychiatric disguises linked to TB throughout the life cycle are described. The semiological difficulties and, consequently, the diagnostic errors associated with TB, which in turn reflect on the proper functioning and increased costs of public health. **Conclusions:** Other mental disorders and neurological diseases may be falsely recognized as BD, as the diagnosis is still supported by clinical data. Translational research may in the future enable the identification of biomarkers and improve differential diagnosis. It is also important to consider the clinical stages of the disease in well-characterized samples of young people at high risk during diagnosis.

Keywords: growth and development, life cycle stages, bipolar disorder, development, phenotypes, life cycle, borderline personality disorder

RESUMEN:

Introducción: Son escasos los estudios que abordan el trastorno bipolar (TB) desde una perspectiva de psicopatología del desarrollo y, por lo tanto, se sabe poco sobre cómo se presentan los síntomas de esta enfermedad a lo largo del tiempo, en las diferentes etapas del desarrollo humano. **Metodología:** En esta revisión narrativa describiremos las presentaciones inusuales de la tuberculosis ("disfraces clínicos" o fenocopias) a lo largo del ciclo de vida y sus implicaciones para el diagnóstico diferencial y el pronóstico. **Resultados:** Se describen los principales disfraces psiquiátricos vinculados a la tuberculosis a lo largo del ciclo vital. Las dificultades semiológicas y, en consecuencia, los errores diagnósticos asociados a la tuberculosis, que a su vez se reflejan en el buen funcionamiento y aumento de los costos de la salud pública. **Conclusiones:** Otros trastornos mentales y enfermedades neurológicas pueden reconocerse erróneamente como TB, ya que el diagnóstico aún está respaldado por datos clínicos. La investigación traslacional puede permitir en el futuro la identificación de biomarcadores y mejorar el diagnóstico diferencial. También es importante considerar las etapas clínicas de la enfermedad en muestras bien caracterizadas de jóvenes con alto riesgo durante el diagnóstico.

Palabras clave: crecimiento y desarrollo, etapas del ciclo de vida, trastorno bipolar, desarrollo, fenotipos, ciclo de vida, trastorno de personalidad limítrofe

Como citar: Caixeta L, Chaves MPR, Baldaçara L. Fenótipos e fenocópias bipolares e sua variação no ciclo vital. Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro. 2023;13:1-22. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2023.v13.978>

Conflito de interesses: declaram não haver

Fonte de financiamento: declaram não haver

Parecer CEP: não se aplica

Recebido em: 25/07/2023

Aprovado em: 21/12/2023

Publicado em: 29/12/2023

Editor Chefe responsável pelo artigo: Débora Marques de Miranda

Contribuição dos autores segundo a [Taxonomia CRediT](#): Caixeta L [1,2,3,5,6,7,10,11,12,13,14], Chaves MPR [2,3,5,6,7,11,12,13,14], Baldaçara L [3,5,6,10,11,12,13,14]

Introdução

Apesar de diversas pesquisas, poucos trabalhos abordam o transtorno bipolar (TB) de uma perspectiva da psicopatologia do desenvolvimento e, portanto, ainda pouco se sabe sobre como os sintomas dessa doença se apresentam ao longo do tempo, em diferentes estágios de desenvolvimento humano [1 – 4]. Também pouco sabemos como esses processos dinâmicos se desenrolam no contexto de fatores de risco e de proteção particulares de cada etapa do ciclo de vida, e de que forma os tratamentos tradicionais como a farmacoterapia e as terapêuticas adjuvantes (por exemplo, a intervenção psicossocial) devem ser modificados para levar em conta a idade, o estágio de desenvolvimento e a fase da doença. Além disso, desconhecemos quais fatores modulam as respostas ao tratamento, e quais são os mecanismos pelos quais os tratamentos operam.

Esta abordagem é extremamente importante porque destaca a perspectiva da curva vital humana incorporada pelo campo da psicopatologia do

desenvolvimento [3, 4]. Uma compreensão do desenvolvimento da adaptação não deve limitar-se à infância; ao contrário, deve observar todos os períodos do curso da vida. Por isso, o presente trabalho tenta ir além da visão baseada no DSM-5 (que encara o TB simplesmente como uma categoria cujo início varia ao longo das faixas etárias), para considerar como os sintomas bipolares surgem e assumem diferentes disfarces ao longo da curva vital no contexto de diferentes fatores de risco e proteção nos domínios do desenvolvimento social, emocional, cognitivo ou biológico.

O transtorno bipolar (TB) talvez represente o maior desafio da psiquiatria moderna, pois, de um lado, gera incalculável impacto em todas as fases da vida, implicando na altíssima morbidade e reduzindo a expectativa de vida de alguns pacientes; de outro lado, constitui uma das condições mais subdiagnosticadas de toda a psiquiatria, um dado paradoxal quando confrontado com toda a importância desse transtorno. Em outras palavras, constitui um transtorno mental importante e potencialmente grave, mas frequentemente subdiagnosticado em todas as fases da vida [5, 6].

Os prejuízos econômicos causados pela doença são compostos por custos diretos com tratamento e custos indiretos relacionados a mortalidade, morbidade e perda de produtividade, semelhante ao que geralmente acontece com outras doenças crônicas. O diagnóstico incorreto aumenta esses custos, levando a gastos desnecessários com tratamentos ineficazes.

O transtorno bipolar (TB) é uma doença crônica, debilitante e com forte agregação familiar, caracterizada por oscilações do humor e do nível de energia e atividade do paciente entre episódios maníacos, hipomaníacos, depressivos e mistos [7].

O TB tem distribuição universal, incide em qualquer fase da vida, qualquer gênero ou etnia, representando, portanto, um problema de saúde pública. O pico de início da doença se dá entre 15 e 19 anos, com um intervalo médio de cinco a dez anos entre o início dos sintomas e o tratamento, sendo que de 35% a 50% dos primeiros episódios bipolares são depressivos [8]. Desse modo, os indivíduos que desenvolvem o TB são frequentemente atingidos durante seus anos de formação e quando estão mais vulneráveis. O TB sem tratamento resulta em episódios mais frequentes, mais graves e com ciclagem mais rápida, o que torna o tratamento menos efetivo [9].

O diagnóstico do transtorno bipolar pode ser mais fácil e rápido em alguns pacientes, especialmente naqueles que se apresentam com episódios maníacos típicos, muitas vezes com sintomas psicóticos e agitação psicomotora. Entretanto, essa não é a apresentação mais comum da doença, e o diagnóstico se torna menos intuitivo principalmente em pacientes com TB tipo 2, porque geralmente procuram ajuda nos quadros depressivos graves e têm dificuldade em reconhecer quadros hipomaníacos prévios como patológicos. De fato, há um falseamento retrospectivo e muitos pacientes encaram a investigação de sintomas de hipomania como se referindo a períodos em que estavam eutímicos [6].

Grande parte dos pacientes bipolares é atendida durante episódios depressivos ou mesmo em quadros prodrômicos, quando não há sintomas suficientes para fechar o diagnóstico como requerido por sistemas classificatórios como o DSM 5, por exemplo. Tais pacientes podem receber diagnósticos incorretos, principalmente de transtornos depressivos, psicóticos, TDAH, transtorno de personalidade *borderline*, transtornos relacionados ao uso de álcool e outras substâncias psicoativas, dentre outros [10].

O diagnóstico incorreto do TB traz diversos prejuízos: atraso na implementação da terapêutica adequada, iatrogenias, aumento de custos devido a gastos desnecessários com tratamentos ineficazes, episódios mais frequentes, mais graves e com mais ciclagem rápida. Se, por qualquer motivo, o paciente for submetido a um tratamento ineficaz, isso abrirá caminho para complicações como: refratariedade, déficits cognitivos irreversíveis e sintomas psicóticos crônicos [11].

Nesta revisão narrativa descreveremos as apresentações não-usuais do TB ("disfarces clínicos" ou fenocópias) ao longo do ciclo da vida e suas implicações para o diagnóstico diferencial e prognóstico. Defendemos a posição de que o diagnóstico do TB deve ser assimilado como era o de neurosífilis no final do século XIX: uma doença capaz de 'imitar' inúmeros outros transtornos psiquiátricos e mesmo neurológicos, daí sua alcunha de 'a grande imitadora' [12].

Apresentações do transtorno bipolar no ciclo vital

O TB pode se apresentar através de uma grande variedade de síndromes e diagnósticos ao longo da vida do indivíduo, constituindo um verdadeiro "camaleão", já que seus sintomas podem mimetizar outros transtornos psiquiátricos e até mesmo doenças neurológicas ou clínicas. Por essa

razão, é importante que o psiquiatra esteja atento a esses “disfarces” do TB, pois a demora no correto diagnóstico pode implicar em desfechos negativos graves para o paciente e seu entorno. No [Quadro 1](#) expomos alguns diagnósticos que devem ser diferenciadas do TB ao longo do ciclo de vida e no [Quadro 2](#) os desfechos negativos associados ao TB.

O TB é uma doença extremamente heterogênea. Durante seu curso no ciclo vital, pode haver antecedentes inespecíficos na infância e a heterogeneidade do transtorno pode influenciar a trajetória da doença. Atualmente está bem claro que os diagnósticos psiquiátricos são fluidos e dinâmicos em jovens e não podem ser considerados como estágios terminais ou distúrbios estáticos e estáveis; síndromes bastante precoces devem ser vistas como possíveis estações intermediárias no caminho para destinos diferentes. Alguns modelos de estadiamento consideram a heterogeneidade do TB, com base na evidência de que pode haver sobreposição, bem como diferenças importantes na fisiopatologia, evolução, resposta ao tratamento e prognóstico entre subtipos da doença [1].

Essencialmente, o modelo integrado proposto por Duffy [1] destaca a genética como um grande fator de risco para TB, assim sendo essencial avaliar a história familiar. Bem como é importante questionar sobre sinais ou sintomas na infância que podem representar indícios do transtorno (o que chama de risco precoces), tais como labilidade emocional exagerada, sintomas ansiosos, distúrbios do sono não passíveis a medidas não medicamentosas, sintomas depressivos, prejuízo escolar.

Disfarces do transtorno bipolar no ciclo vital

Depressão unipolar

A formação psiquiátrica atual infelizmente favorece o diagnóstico de depressão unipolar em detrimento da depressão bipolar, atrasando em décadas o diagnóstico do TB, bem como o início do tratamento específico com estabilizadores do humor e antipsicóticos atípicos. O uso de antidepressivos nesses casos pode piorar o prognóstico, agravar a doença, precipitar condutas suicidas e desestabilizar o humor.

Certamente um exercício clínico-diagnóstico indispensável a ser feito quando se atende pacientes deprimidos é considerar que pode ter havido quadros prévios de hipomania/mania, o que muda o diagnóstico, prognóstico e o tratamento. Os transtornos depressivos são consistentemente apontados na literatura como o diagnóstico inicial mais

comum em pacientes bipolares [13]. Isso ocorre sobretudo porque os pacientes com TB passam a maior parte de suas vidas com sintomas depressivos e mistos e, raramente, em hipomania ou mania pura. O clínico, ao abordar qualquer depressão, deve sempre contemplar a possibilidade de que a síndrome mais visível pode esconder sua face bipolar por décadas.

Uma possível causa desta alta taxa de erros diagnósticos seria a dificuldade do clínico (psiquiatra ou não) em identificar sintomas hipomaníacos de menor duração (<4 dias) ou mais leves, não percebidos como patológicos. Além disso, muitos pacientes bipolares deprimidos que procuram o psiquiatra de fato ainda não tiveram hipomania ou mania. Nestes casos a investigação de familiares de primeiro grau com TB pode ser importante para o diagnóstico por ser um dos fatores de risco mais importantes [14]. Outro fator que pode contribuir para o erro diagnóstico é a dificuldade que certos pacientes cronicamente deprimidos possuem de identificar retrospectivamente sintomas de polaridade oposta ("minha vida sempre foi ruim, nunca prestou") ou acreditar que sintomas hipomaníacos eram parte de períodos de eutímia.

Há determinadas características na depressão que elevam o grau de suspeita de se tratar de uma depressão bipolar:

- Presença de sintomas mistos, mesmo não suficientes para fechar o diagnóstico de TB
- Presença de disforia ou hiper-reatividade do humor
- História familiar de TB
- Sintomas de ativação induzidos por antidepressivos
- Início precoce
- Gravidade, incapacitação e sintomas psicóticos
- Piora puerperal, principalmente com sintomas psicóticos e risco de suicídio e filicídio
- Resistência/refratariedade ou piora clínica com tratamento com antidepressivos

Não se sabe quando a mania/hipomania vai aparecer, por isso deve-se investigar completamente todo paciente com sintomas depressivos, mesmo que o diagnóstico de TB tenha sido descartado reiteradas vezes.

TDAH

O diagnóstico diferencial entre transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e TB é de extrema importância, principalmente na infância e adolescência. Um diagnóstico correto e precoce permite um

tratamento adequado e com menor chance de desenvolvimento de comorbidades. Não se trata de uma tarefa fácil, pois ambos os transtornos tem muitos sintomas em comum tais como: aumento de atividades, impulsividade, aumento do fluxo da fala. Prejuízos podem ser gerados tanto pelo diagnóstico errado, negligenciando o tratamento de uma das patologias, mas também pelo não reconhecimento de indivíduos portadores de comorbidade [15].

Podemos exemplificar o primeiro caso como um paciente fictício de 10 anos de idade que apresenta energia excessiva para atividades, distratibilidade, aumento do fluxo da fala, queixas de indisciplina na escola além de baixo rendimento nas avaliações de aprendizado. Como o TDAH é de fato mais frequente (e mais difundido nos meios de comunicação) do que o TB, crianças com esta apresentação são frequentemente encaminhadas a avaliação psiquiátrica com esta hipótese diagnóstica.

Já é muito conhecido, contudo, que o TB pode iniciar na infância [16], com diversos sintomas superpostos ao TDAH. Submeter uma criança bipolar a drogas psicoestimulantes frequentemente levará ao agravamento do quadro, incluindo agitação psicomotora, auto e hetero-agressividade, desinibição sexual, psicose, ciclagem rápida e, inclusive, desencadeamento de episódios depressivos após a cessação do uso [17].

Por outro lado, um paciente com TDAH identificado erroneamente como TB será prejudicado pelo uso de estabilizadores de humor e antipsicóticos atípicos tanto pela ausência de melhora específica sobre a atenção e hiperatividade e, pior ainda, pelos possíveis efeitos deletérios cognitivos destas drogas sobre a atenção, memória e raciocínio, efeitos cardiovasculares e metabólicos, principalmente em altas doses. A eventual melhora da hiperatividade/impulsividade será inespecífica e inadequada, expondo a criança a possibilidade de efeitos colaterais de longo prazo, inclusive neurológicos, como a discinesia tardia, por exemplo [18].

Há uma terceira configuração possível e que não é rara: a comorbidade. Pacientes bipolares adequadamente tratados e estáveis podem manter um estado basal de distratibilidade, aumento da fala e desatenção. Uma história longitudinal cuidadosa e competente pode esclarecer que não se trata de sintomas residuais, mas sim de um TDAH comórbido não tratado. O uso criterioso de psicoestimulantes pode esclarecer a dúvida. Crianças hiperativas e bipolares constituem desafios na clínica diária, mas o

refinamento diagnóstico por meio de uma anamnese detalhada é a melhor possibilidade para reduzir erros e melhorar a qualidade de vida [19].

Transtornos psicóticos

De fato, pode não ser possível, apenas clinicamente, diferenciar pacientes bipolares que iniciam o quadro com psicose daqueles em um primeiro surto psicótico da esquizofrenia [20]. Esta questão foi extensamente estudada por Kraepelin (1856-1926) cuja contribuição fundamental foi propor a distinção entre a "psicose maníaco-depressiva" (PMD), que hoje corresponderia ao TB tipo I e a "demência precoce" (mais tarde denominada esquizofrenia) [21]. A diferenciação entre os dois quadros psicóticos dependeria do curso clínico e do prognóstico, mais favorável na PMD. Ainda hoje este entendimento influencia as classificações psiquiátricas, especialmente no estudo da evolução do TB ao longo da vida [8].

Muitos pacientes bipolares são erroneamente diagnosticados como portadores de transtornos psicóticos primários já que sintomas como delírios, alucinações e desorganização do comportamento são relativamente comuns em episódios graves de mania, depressão ou mistos. Episódios depressivos podem ser muito semelhantes a pacientes esquizofrênicos com sintomatologia predominantemente negativa (apatia, isolamento social, redução da energia p.ex.). Não podemos esquecer, ainda, que pode haver episódios depressivos na esquizofrenia [22].

Apesar da sobreposição descrita acima, há diferenças que ajudam a fazer o diagnóstico correto. Uma delas é o tipo de sintomas mais comuns na abertura do quadro. Devemos lembrar que o TB é um transtorno de humor e inaugura com episódios de depressão ou mania, sem necessariamente haver sintomas psicóticos. A esquizofrenia, pelo contrário, apenas será diagnosticada quando a perda do juízo crítico da realidade e a sintomatologia que dela decorre for o elemento psicopatológico predominante em todo o percurso da doença. Mesmo nos quadros psicóticos do TB os sintomas tendem a ser congruentes com o humor do episódio atual, como delírios de grandiosidade ou alucinações auditivas com vozes de comando para autoextermínio.

Devemos ter em mente, contudo, que não se trata de regras estanques, uma vez que encontraremos pacientes em surtos psicóticos agudos com sintomas bizarros, mas que na evolução apresentarão recorrência predominante de alterações de humor e outros que apresentam quadro

aparentemente timopático, mas que degeneram em psicoses amplamente desorganizadas, por vezes irreversíveis. Como é regra na psiquiatria, a apresentação clínica do indivíduo não é suficiente para garantir um diagnóstico preciso e uma anamnese cuidadosa pode revelar dados preciosos para o entendimento psicopatológico.

Diante de um paciente agudamente psicótico, uma história pré-mórbida de retraimento social crônico, déficit de aprendizado, comportamentos bizarros, com piora progressiva, induzirá ao diagnóstico da fase prodrômica de um transtorno psicótico, enquanto um cenário prévio de oscilações de humor, impulsividade, hiperatividade com funcionamento global menos prejudicado deverá levantar suspeita de TB [23].

Transtornos de ansiedade

O diagnóstico frequente de transtorno bipolar com transtornos de ansiedade pode estar relacionado à sua alta comorbidade, que às vezes pode afetar mais de 50% dos pacientes [24]. Sintomas ansiosos podem preceder o início do TB, existirem em comorbidade e mesmo continuarem como quadro residual, aumentando a disfunção psicossocial, abuso de substâncias psicoativas, risco de suicídio e servindo como gatilho para recaídas tanto de depressão ou mania/hipomania. Na verdade, os indivíduos que sofrem de transtorno bipolar estão em maior risco do que a população em geral de ter vários transtornos de ansiedade, em particular transtorno do pânico (entre 11% e 37%), fobia social (entre 0% e 47%), síndrome de estresse pós-traumático (entre 7% e 40%) ou transtorno de ansiedade generalizada (entre 6% e 32%) [25].

Além disso, algumas das características da ansiedade e hipomania/mania podem se sobrepor. Nos dois casos os pacientes podem relatar taquipsiquismo, inquietação, déficits atencionais, aumento do fluxo da fala e distúrbios do sono. Como em outros transtornos comórbidos, o diagnóstico se torna especialmente difícil em quadros prodrômicos de hipomania. Um paciente bipolar mesmo satisfatoriamente tratado pode, de fato, manter um estado residual de aumento de energia que não seja suficiente para fechar o diagnóstico de hipomania, mas que o mantém subjetivamente ansioso - e sofrendo por isso.

Não podemos esquecer, também, que as próprias mudanças de humor e as consequências biológicas, psíquicas e sociais a elas relacionadas constituem estressores endógenos que colaboram como elementos para desencadear ou perpetuar uma ansiedade crônica que, de modo recíproco

e analogamente, constitui diátese para novas oscilações de humor, principalmente em resposta a eventos vitais estressantes. Deste modo, o bipolar ansioso encontra-se em um ciclo deletério que só pode ser quebrado por uma abordagem incisiva sobre ambas as condições. É nesta perspectiva que há pacientes em que se deve equiparar a importância do tratamento ansiolítico com a estabilização do humor. Benzodiazepínicos de longa duração com menor efeito sedativo são opções a serem consideradas. O uso destas drogas se torna limitado, entretanto, quando há comorbidade com transtornos por uso de álcool e substâncias.

A co-ocorrência de um transtorno de ansiedade leva a um desafio particularmente difícil, uma vez que a medicação antidepressiva, pode alterar adversamente o curso do transtorno bipolar. O plano de tratamento precisa equilibrar os potenciais benefícios e danos da administração de antidepressivos.

Transtorno de personalidade *borderline*

Um dos diagnósticos diferenciais mais importantes e difíceis do TB é com o Transtorno de Personalidade *Borderline* (TPB). A relação entre eles é muito debatida, inclusive se são condições independentes ou interdependentes. Alguns autores defendem que o TPB pode ser entendido dentro de um continuum do TB, ampliando a noção já consagrada do espectro bipolar. Existem, entretanto, aspectos que podem ajudar no seu esclarecimento [[Quadro 3](#)].

Uma revisão de estudos que examina essa comorbidade revelou que 10% dos indivíduos com TPB também apresentam diagnóstico de TB tipo 2 e, do outro lado, 20% daqueles com TB apresentam diagnóstico de TPB [[26](#)].

Ambas as condições psiquiátricas podem compartilhar características clínicas como estados de humor alterados, oscilações e instabilidade do humor, hiper-reatividade emocional, automutilação, comportamento suicida e impulsividade evidente, com desinibição sexual, gastos excessivos e abuso de álcool e drogas. Períodos de instabilidade afetiva no TPB podem assemelhar-se à hipomania, enquanto sintomas residuais entre os episódios no TB também podem se tornar fatores de confusão diagnóstica.

Transtornos aditivos por uso de substâncias e outros

Comportamentos aditivos associados ou não a substâncias químicas muito frequentemente podem constituir a síndrome de apresentação inicial do

11 Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro. 2023;13:1-22

<https://doi.org/10.25118/2763-9037.2023.v13.978>



TB, ou mesmo integrar o complexo fenótipo do TB em qualquer fase do ciclo vital. Os transtornos mentais dentro de uma visão de classificação categórica (por exemplo, DSM-5) geralmente são acompanhados por expressões sintomáticas muito diferentes (afetivas, comportamentais, cognitivas, abuso de substâncias, traços de personalidade). Quando um transtorno mental como o TB se apresenta em associação com transtornos aditivos, concomitante ou sequencialmente ao longo da vida, essa condição clínica é chamada de "Patologia Dual".

A comorbidade com uso abusivo ou dependência de substâncias psicoativas complica qualquer transtorno psiquiátrico tanto em relação ao diagnóstico e tratamento, quanto ao prognóstico. De acordo com o inquérito epidemiológico nacional sobre álcool e condições relacionadas – NESARC - incluindo 43.000 pessoas, pacientes com TB apresentaram um risco significativamente maior (40%) de dependência química em comparação com a população geral. As substâncias mais usadas foram álcool, cannabis, anfetaminas e cocaína [27].

Um ponto fundamental neste estudo é que ele fez a distinção entre transtornos do humor induzidos ou não por substâncias. A impulsividade e o envolvimento em atividades de risco são comuns nos pacientes bipolares [28], os quais podem não ser diagnosticados precocemente por serem em geral levados ao atendimento psiquiátrico para tratamento dos problemas relacionados ao uso de álcool/drogas, acobertando a doença de base que seria o TB.

É particularmente desafiador firmar o diagnóstico de TB em pacientes com uso frequente de substâncias estimulantes como cocaína, *crack* e anfetaminas, tanto pelo quadro maníaco durante a intoxicação aguda, quanto pelos sintomas depressivos que podem ocorrer no período de abstinência. Outro ponto de intersecção diagnóstica é o fato de que as oscilações de humor e energia, mesmo antes de serem suficientes para fechar qualquer diagnóstico, podem operar como gatilhos para recaídas, mesmo que por mecanismos diversos: a impulsividade na mania/hipomania (ou mesmo na eutímia) e a busca de alívio em momentos de hipotímia e ansiedade. Esta imbricação pode resultar em um subdiagnóstico de TB nestes casos, como um estudo mostrou uma taxa de 50% de diagnósticos perdidos nesta população [29]. Vários comportamentos patológicos (por exemplo, dependência de internet, jogo compulsivo) podem constituir transtornos aditivos não relacionados a

substâncias e também constituírem patologia dual quando associados ao TB.

Transtorno neurocognitivo maior

Pacientes que apresentam um primeiro episódio de mania ou depressão na velhice (o chamado transtorno bipolar tipo VI de Akiskal) podem ser inicialmente diagnosticados com um transtorno neurocognitivo maior ou demência. Colabora para a confusão diagnóstica o fato bem conhecido atualmente que o TB representa um fator de risco para demência [30]. Nesse sentido, a taxa de pacientes bipolares com 60 anos ou mais com demência varia, dependendo do estudo, de 4 a 19% [31]. De acordo com uma meta-análise, o risco de desenvolver demência em pacientes com distúrbios bipolar ou unipolar aumenta em 6% a cada episódio de humor que requer hospitalização [32].

Entre pacientes bipolares mais velhos, aqueles com um início precoce da doença apresentam maior risco de distúrbios cognitivos no final da vida e, dentre os fatores preditivos, o mais importante é o nível de educação e a idade de início do último episódio maníaco ou hipomaníaco [33].

Um estudo brasileiro realizado por nosso grupo em Goiânia [34], orientado por um dos autores (LC), com 130 pacientes bipolares, apontou que os principais tipos de demência associados ao TB foram a Degeneração Córtico-Basal e a Degeneração Lobar Frontotemporal, principalmente em portadores de TB tipo 1. Pacientes com a chamada variante comportamental da demência frontotemporal (vcDFT) podem ser diagnosticados erroneamente por apresentarem quadros de apatia e desinibição, características comuns de depressão e mania, respectivamente [35].

Conclusão

Não seria exagero considerar que as dificuldades semiológicas e, conseqüentemente, os erros diagnósticos associados ao TB podem representar na atualidade um problema de saúde pública, não apenas pela mortalidade direta por suicídio e comorbidades clínicas associadas, os quais reduzem a expectativa de vida de alguns pacientes com TB [5] mas, também, pela redução de qualidade de vida e impacto socio-funcional em um paciente que permanecerá sintomático. Mais que isso, exposto a iatrogenias como, por exemplo, uso crônico e dependência de benzodiazepínicos ou psicoestimulantes e uso inadequado de antidepressivos, os quais manterão seu humor instável por longos

períodos. É importante considerar que quando nos fiamos exclusivamente a critérios diagnósticos predominantemente categoriais (como o DSM-5 e a CID 11) podemos incorrer em erro diagnóstico, uma vez que um mesmo paciente bipolar pode apresentar-se com fenomenologias diversas em curto espaço de tempo e principalmente ao longo de sua curva vital.

Como na era da sífilis, em que os psiquiatras eram orientados a pensar 'sifiliticamente', tal era sua importância no cenário dos transtornos mentais à época, sugerimos que o psiquiatra moderno deve adotar uma postura semelhante, considerando sempre a possibilidade de TB, mesmo diante de fenótipos diversos, lembrando que essa doença pode se apresentar com variados disfarces ao longo da vida.

Esta perspectiva de "múltiplos níveis de análise" facilitará a tradução do conhecimento para o desenvolvimento de intervenções que previnem e melhoram a psicopatologia [4]. Essa abordagem interdisciplinar e de múltiplos níveis de análise tem o potencial de se tornar o guia para a próxima geração de estudos sobre TB.

Uma abordagem desenvolvimental do TB levanta uma questão provocativa quanto à natureza dos processos fisiopatológicos subjacentes e, especificamente, por que as manifestações clínicas superficiais são relativamente inespecíficas no início do desenvolvimento do TB. Esforços de pesquisa translacional visando encontrar mudanças em biomarcadores ao longo do curso do desenvolvimento e identificar melhor estágios clínicos da doença em amostras bem caracterizadas de jovens em alto risco podem fornecer informações importantes sobre essas questões.

Referências

- 1. Duffy A. Toward a comprehensive clinical staging model for bipolar disorder: integrating the evidence. *Can J Psychiatry*. 2014;59(12):659-66.
<https://doi.org/10.1177/070674371405901208> PMID:25702367
PMCID:PMC4304586
- 2. Duffy A, Horrocks J, Doucette S, Keown-Stoneman C, McCloskey S, Grof P. The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2014;204(2):122-8.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.126706> PMID:24262817

3. Duffy A, Goodday S, Keown-Stoneman C, Grof P. The emergent course of bipolar disorder: observations over two decades from the Canadian high-risk offspring cohort. *Am J Psychiatry*. 2019;176(9):720-9. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18040461> PMID:30525908
4. Miklowitz DJ, Cicchetti D. Toward a life span developmental psychopathology perspective on bipolar disorder. *Dev Psychopathol*. 2006;18(4):935-8. <https://doi.org/10.1017/s0954579406060469> PMID:17175607
5. Kessing LV, Vradi E, McIntyre RS, Andersen PK. Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2015;180:142-7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.027> PMID:25909752
6. Alves GS, Sudo FK, Caixeta L. Transtornos do humor e ansiedade em neuropsiquiatria geriátrica. Belo Horizonte: Ampla; 2021.
7. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12> PMID:21383262 PMCID:PMC3486639
8. Angst J, Gamma A, Lewinsohn P. The evolving epidemiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2002;1(3):146-8. PMID:16946835 - PMCID:PMC1489851
9. Angst J. The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry*. 2007;190:189-91. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.030957> PMID:17329735
10. Caixeta L. Tratado de neuropsiquiatria: neurologia cognitiva e do comportamento e neuropsicologia. São Paulo: Atheneu; 2015.
11. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):161-74. PMID:12633125

- 12. Caixeta L, Soares VLD, Reis GD, Costa JNL, Vilela ACM. Neurosífilis: uma breve revisão. Rev Patol Trop. 2014;43(2):121-9. <https://doi.org/10.5216/rpt.v43i2.31108>
- 13. McIntyre RS, Calabrese JR. Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. Curr Med Res Opin. 2019;35(11):1993-2005. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1636017> PMID:31311335
- 14. Brown A, Bao Y, McKeague I, Shen L, Schaefer C. Parental age and risk of bipolar disorder in offspring. Psychiatry Res. 2013;208(3):225-31. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.024> PMID:23790979
PMCID:PMC3725196
- 15. Naguy A. ADHD-juvenile bipolar disorder: mimics and chameleons! World J Pediatr. 2018;14(6):525-7. <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0124-z> PMID:29446039
- 16. Birmaher B. Bipolar disorder in children and adolescents. Child Adolesc Ment Health. 2013;18(3):140-8. <https://doi.org/10.1111/camh.12021> PMID:24273457
PMCID:PMC3835470
- 17. Stepanova E, Findling RL. Psychopharmacology of bipolar disorders in children and adolescents. Pediatr Clin North Am. 2017;64(6):1209-22. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.08.002> PMID:29173781
- 18. Biederman J, Hammerness P, Doyle R, Joshi G, Aleardi M, Mick E. Risperidone treatment for ADHD in children and adolescents with bipolar disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4(1):203-7. <https://doi.org/10.2147/ndt.s1992> PMID:18728799
PMCID:PMC2515893
- 19. Girard R, Joobar R. Treatment of ADHD in patients with bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci. 2017;42(6):E11-2. <https://doi.org/10.1503/jpn.170097> PMID:29083298
PMCID:PMC5662465
- 20. Fusar-Poli P, Abbamonte M, Borgwardt S. Differential diagnosis between the early onset of schizophrenia and bipolar disorder:

potential role of neuroimaging. *CNS Spectr*. 2008;13(5):363-4.
<https://doi.org/10.1017/s1092852900016503> PMID:18496474

- 21. Berrios GE, Hauser R. The early development of Kraepelin's ideas on classification: a conceptual history. *Psychol Med*. 1988;18(4):813-21. <https://doi.org/10.1017/s0033291700009740> PMID:3078049
- 22. Krynicki CR, Upthegrove R, Deakin JFW, Barnes TRE. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(5):380-90. <https://doi.org/10.1111/acps.12873> PMID:29532909
- 23. Maier W, Zobel A, Wagner M. Schizophrenia and bipolar disorder: differences and overlaps. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19(2):165-70.
<https://doi.org/10.1097/01.yco.0000214342.52249.82> PMID:16612197
- 24. Perlis RH. Misdiagnosis of bipolar disorder. *Am J Manag Care*. 2005;11(9 Suppl):S271-4. PMID:16232009
- 25. Provencher MD, Guimond AJ, Hawke LD. Comorbid anxiety in bipolar spectrum disorders: a neglected research and treatment issue? *J Affect Disord*. 2012;137(1-3):161-4.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.001> PMID:22209124
- 26. Zimmerman M, Morgan TA. Problematic boundaries in the diagnosis of bipolar disorder: the interface with borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(12):422.
<https://doi.org/10.1007/s11920-013-0422-z> PMID:24254199
- 27. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):830-42.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.7.830> PMID:17606817
- 28. Vieta E, Pacchiarotti I, Valentí M, Berk L, Scott J, Colom F. A critical update on psychological interventions for bipolar disorders.

Curr Psychiatry Rep. 2009;11(6):494-502.
<https://doi.org/10.1007/s11920-009-0075-0> PMID:19909673

- 29. Albanese MJ, Clodfelter RC Jr, Pardo TB, Ghaemi SN. Underdiagnosis of bipolar disorder in men with substance use disorder. J Psychiatr Pract. 2006;12(2):124-7.
<https://doi.org/10.1097/00131746-200603000-00010>
PMID:16728911
- 30. Caixeta L, Soares VL, Vieira RT, Soares CD, Caixeta V, Ferreira SB, Aversi-Ferreira TA. Executive function is selectively impaired in old age bipolar depression. Front Psychol. 2017;8:194.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00194> PMID:28243220
PMCID:PMC5303705
- 31. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. Br J Psychiatry. 2007;190:359-60.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.029868> PMID:17401045
- 32. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(5):530-8. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.5.530>
PMID:16651510 - PMCID:PMC3530614
- 33. Tsai SY, Lee HC, Chen CC, Huang YL. Cognitive impairment in later life in patients with early-onset bipolar disorder. Bipolar Disord. 2007;9(8):868-75. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00498.x> PMID:18076536
- 34. Silva Junior GMN. Transtorno bipolar associado à demência: tipologia, correlações clínicas e fisiopatologia [dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2015.
<http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/6587>
- 35. Caixeta L, Nitrini R. Subtipos clínicos da demência frontotemporal. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59(3-A):577-81.
PMID:11588638
- 36. Bayes A, Parker G, Paris J. Differential diagnosis of bipolar II disorder and Borderline personality disorder. Curr Psychiatry Rep.

2019;21(12):125. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1120-2>
PMID:31749106

📌 **Quadro 1.** Síndromes psiquiátricas associadas ao TB ao longo do ciclo de vida.

INFÂNCIA

- Transtorno Opositivo Desafiante (TOD)
- Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH)
- Transtornos de aprendizagem
- Transtorno de conduta
- Depressão

ADOLESCÊNCIA

- Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH)
- Transtornos de aprendizagem
- Depressão
- Transtornos de ansiedade
- Transtornos alimentares
- Uso, abuso e dependência de drogas
- Transtorno de controle dos impulsos
- Transtorno de personalidade borderline

ADULTO JOVEM

- Depressão
- Transtornos de ansiedade
- Uso, abuso e dependência de drogas
- Transtorno de controle dos impulsos
- Parafilias

MEIA-IDADE

- Transtorno neurocognitivo menor
- Transtornos do sono
- Depressão
- Transtornos de ansiedade
- Transtorno de controle dos impulsos
- Síndrome de Diógenes (coleccionismo e perda do asseio)
- Uso, abuso e dependência de drogas

VELHICE

- Transtorno neurocognitivo menor
- Transtorno neurocognitivo maior
- Depressão
- Transtornos de ansiedade
- Uso, abuso e dependência de drogas

🏠 **Quadro 2.** Desfechos negativos associados ao TB ao longo do ciclo de vida.

INFÂNCIA
<ul style="list-style-type: none">• Absenteísmo e dificuldades escolares• <i>Bullying</i> e exclusão social• Acidentes• Suicídio
ADOLESCÊNCIA
<ul style="list-style-type: none">• <i>Bullying</i> e exclusão social• Abuso e dependência de drogas• Absenteísmo e dificuldades escolares• Acidentes• Suicídio
ADULTO JOVEM
<ul style="list-style-type: none">• Suicídio• <i>Burnout</i>• Acidentes de trânsito• Má adaptação em diversos cenários (trabalho, família, sociedade)• Prostituição• Problemas legais• Problemas médicos em consequência ou indiretamente relacionados ao TAB (síndrome metabólica, automedicação, câncer, doenças autoimunes)• Abuso e dependência de drogas
MEIA-IDADE
<ul style="list-style-type: none">• Suicídio• <i>Burnout</i>• Acidentes de trânsito• Abuso e dependência de drogas• Má adaptação em diversos cenários (trabalho, família, sociedade)• Problemas legais• Aposentadoria precoce• Morte precoce• Problemas médicos direta ou indiretamente relacionados ao TAB (síndrome metabólica, hipertensão não controlada, automedicação)
VELHICE
<ul style="list-style-type: none">• Suicídio• Menor qualidade de vida• Dor• Problemas médicos em consequência ou indiretamente relacionados ao TAB (síndrome metabólica, hipertensão não controlada, automedicação)• Morte precoce

↑ **Quadro 3.** Diferenças entre transtorno bipolar tipo 2 e o transtorno de personalidade borderline

Característica	Transtorno Bipolar tipo 2	Transtorno de Personalidade <i>Borderline</i>
Herdabilidade	Mais provável que haja um familiar de primeiro grau com TB (especialmente tipo 2)	Mais comum transtornos do controle dos impulsos (personalidade antissocial e abuso de substâncias)
Idade de início	Predominante no fim da adolescência, mas pode ocorrer em qualquer fase da vida	É difícil estabelecer um início específico e pode haver dificuldades emocionais desde a infância
Mudanças de humor	Mais frequentemente espontâneas (mas podem ser reacionais)	Frequentemente relacionadas a interações interpessoais (sensação de abandono p.ex.)
História de abuso sexual na infância	Menor probabilidade	Maior probabilidade
Abuso físico ou psicológico	Menor probabilidade	Maior probabilidade
Relacionamento parentais precoces	História incomum de pais distantes ou negligentes	Comum relato de pais distantes, memórias de rejeição
Despersonalização na infância	Incomum	Comum
Sintomas psicóticos	Ausentes na hipomania, possíveis em depressões graves	Sintomas psicóticos transitórios são comuns principalmente sob estresse intenso
Fenomenologia dos estados de excitação	Grandiosidade, euforia (ou irritabilidade) e ansiedade	Euforia é rara ou muito breve
Sintomas depressivos	Geralmente melancólicos	Geralmente não-melancólicos
Instabilidade afetiva	Gravidade: menor Qualidade: eutímia para depressão ou elação	Gravidade: alta Qualidade: eutímia para ansiedade ou irritabilidade

	Gatilhos: predominantemente autônomos	Gatilhos: predominantemente interpessoais
Regulação emocional	Mudanças mais estáveis e duradouras	Mudanças bruscas do afeto
Automutilação	Menos frequente	Mais frequente
Déficits neuropsicológicos	Atenção mantida e funções executivas durante os episódios e na eutimia	Menos evidentes
Impulsividade	Na hipomania	Independente do humor
Personalidade	Sem traços específicos	Sensibilidade a crítica e rejeição
Cognição social	Falhas na teoria da mente relacionadas ao estado de humor	Falhas na mentalização
Relacionamentos	Podem ser estáveis e tem menos comportamento evitativo por medo de rejeição	Dificuldades marcantes. Comportamento evitativo por medo de rejeição
Autoidentidade	Afetada durante os episódios, mais estável na eutimia	Sentimentos dolorosos de incoerência de identidade
Prognóstico	Sem remissão, tendência a piorar com a idade	Tende a melhorar com a idade
Resposta ao tratamento farmacológico	Satisfatória com estabilizadores de humor e antipsicóticos atípicos	Ruim e inespecífica

Fonte: Adaptada de Bayes et al. [36].