

José Eduardo Monteiro Ganilho

Perturbação Afetiva Bipolar: estado da arte e perspetivas futuras

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pelo Professor Doutor Ricardo António Esteves Castro e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, José Eduardo Monteiro Ganilho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010205, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 16 de Julho de 2014.

Abreviaturas

5-HTT	Transportador do 5-hidroxitriptofano;
5-HTTLPR	<i>5-hydroxytryptophan transporter-linked polymorphic region</i> ;
ADN	Ácido desoxirribonucleico;
ANK3	Anquirina 3;
ARN	Ácido ribonucleico;
ARNTL	<i>Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like Bmal1</i> ;
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i> ;
CACNA1C	Subunidade alfa 1C do canal de cálcio voltagem-dependente tipo L;
CACNB2	Subunidade beta 2 do canal de cálcio voltagem-dependente;
CACNG2	Subunidade gama 2 do canal de cálcio voltagem-dependente;
CLOCK	<i>Circadian locomotor output cycles kaput protein</i> ;
COMT	Catecol-o-metiltransferase;
CY (P450, P2D6, P2C19)	Citocromo (P450, P2D6, P2C19);
DAOA	D-aminoácido oxidase;
DISC1	<i>Disrupted in schizophrenia, 1</i> ;
DGKH	Diacilglicerol cinase eta;
DPP10	Dipeptidil-peptidase 10;
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> ;
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> ;
FKBP5	<i>FK506-binding protein</i> ;
GAD	Glutamato descarboxilase;
GAP-43	Growth associated protein 43;
GRIK4	<i>Glutamate receptor, ionotropic, kainate 4</i> ;
GRM7	<i>Glutamate receptor, metabotropic 7</i> ;
GRIN2B	<i>Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate</i> ;
GWAS	<i>Genome-Wide Association Studies</i> ;
HDCA1	Histona deacetilase 1;
ICD	<i>International Classification of Diseases</i> ;
ISRS	Inibidores seletivos de recaptação de serotonina;
MAO-A	Monoamina oxidase – A;
MB-COMT	<i>Membrane-bound-COMT</i> ;
mARN	ARN mensageiro;

<i>MTHFR</i>	Metilenotetrahidrofolato redutase;
<i>NCAN</i>	<i>Neurocan</i> ;
<i>NDUFAB1</i>	NADH dehydrogenase (ubiquinone) I, alpha/beta subcomplex;
<i>NICE</i>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> ;
<i>NRG1</i>	<i>Neuregulin 1</i> ;
<i>ODZ4</i>	<i>Odd Oz/ten-m homolog 4</i> ;
<i>PAB</i>	Perturbação Afetiva Bipolar;
<i>PALB2</i>	Partner and localizer of BRCA2;
<i>PPARδ</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor beta or delta;
<i>SLC6A3, SLC6A4</i>	<i>Dopamine transporter gene A3/A4</i> ;
<i>SNPs</i>	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i> ;
<i>THRB</i>	Recetor beta da hormona da tiróide;
<i>TPH 1/2</i>	Triptofano hidroxilase 1/2;
<i>VCNs</i>	Variantes de cópias numéricas;
<i>XBPI</i>	X-box binding protein 1.

Índice

Resumo	2
Abstract	2
Introdução	3
Classificação <i>DSM-5</i> e <i>ICD-10</i>	4
Espetro Bipolar.....	5
Abordagem Multidimensional	5
Prevalência.....	6
Comorbilidade.....	6
Encargos Financeiros.....	7
Ideação Suicida e Tentativa de Suicídio	7
Tratamento Farmacológico – Linhas Gerais.....	8
Episódios Maníacos e Hipomaníacos.....	8
Episódios Mistos	8
Episódios Depressivos.....	9
Ciclos Rápidos.....	10
Profilaxia	10
Adesão ao Tratamento.....	11
Tratamento não farmacológico: Intervenções Psicossociais.....	12
Medicina Personalizada.....	13
Genética.....	14
Epigenética.....	17
Biomarcadores	19
Endofenótipos.....	19
Neuroimagem.....	20
Estudos genótipos-fenótipos	21
Fatores Ambientais.....	22
Farmacogenómica.....	22
Conclusão.....	24
Bibliografia	25

Resumo

A Perturbação afetiva bipolar (PAB) é uma doença recorrente, crónica e grave. Comorbilidades psiquiátricas e físicas, aumento do risco de suicídio, maior utilização de serviços de saúde e prejuízo na esfera social/profissional aumentam significativamente a carga e custos relacionados com a doença. Em tratamentos prolongados e complexos, como acontece na PAB, a má-adesão dos doentes é uma das maiores dificuldades a ultrapassar. As intervenções psicossociais são estratégias para o aumento da adesão.

A medicina personalizada assenta na premissa de que um indivíduo apresenta características únicas que têm um papel fundamental na vulnerabilidade de contrair doença e na resposta às terapias aplicadas. Os principais objetivos da medicina personalizada são prever a suscetibilidade de desenvolver doença, alcançar um diagnóstico exato e otimizar a mais eficiente e favorável resposta ao tratamento. Este documento aborda vários estudos que servem de base para atingir a medicina personalizada na PAB, nomeadamente na área da neuroimagem, genética, epigenética e farmacogenómica.

Palavras-chave: Perturbação afetiva bipolar, diagnóstico, tratamento, medicina personalizada, genética, epigenética, neuroimagem, farmacogenómica.

Abstract

Bipolar disorder (BD) is a recurrent, chronic and severe disease. Mental and physical comorbidities, risk of suicide, health services use and impairment of social and professional domains significantly worsen the burden and increase the costs of illness. In long term and complex treatments, as in BD, one of the main difficulties is the patient's adherence. The use of psychosocial interventions has been put forward as a means to increase adherence.

The central theme of personalized medicine is the premise that an individual's unique physiologic characteristics play a significant role in both disease vulnerability and in response to specific therapies. The major goals of personalized medicine are therefore to predict an individual's susceptibility to developing an illness, achieve accurate diagnosis, and optimize the most efficient and favorable response to treatment. This document includes studies that are laying the foundation towards personalizing medicine in BD, with the contribute of neuroimaging, genetics, epigenetics and pharmacogenomics findings.

Key-words: Bipolar disorder, diagnostic, treatment, personalized medicine, genetics, epigenetics, neuroimaging, pharmacogenomics.

Introdução

A Perturbação Afetiva Bipolar (PAB) é uma grave doença crónica, complexa com elevados prejuízos para o doente, nomeadamente custos financeiros, mortalidade, morbidade e comorbilidade, causando grande impacto na qualidade de vida dos doentes, além dos encargos para a família e profissionais de saúde. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o PAB é a sexta causa de incapacidade e a terceira com maiores encargos entre as doenças mentais, após a depressão unipolar e esquizofrenia.[1]

Neste documento irão ser abordadas questões relacionadas com o diagnóstico, nomeadamente as classificações internacionalmente vigentes (*DSM-5* e *ICD-10*) e as problemáticas que delas resultam. Sinteticamente, serão apresentadas as linhas do tratamento farmacológico tanto para manifestações agudas da doença como para a sua estabilização crónica, tendo por base as mais recentes evidências de eficácia e segurança dos diferentes fármacos e regimes terapêuticos. A PAB apresenta elevadas percentagens de não adesão ao tratamento, fato pelo qual serão apresentadas as razões dessa não adesão bem como formas de a solucionar, nomeadamente através da implementação de intervenções psicossociais.

Como resposta ao elevado número de diagnósticos errados e devido à dificuldade de encontrar o tratamento mais adequado para cada doente em particular, surge o conceito de medicina personalizada. A medicina personalizada assenta na premissa de que um indivíduo apresenta características únicas que têm um papel fundamental na vulnerabilidade de contrair doença e na resposta às terapias aplicadas. Para que este conceito se torne uma realidade na prática clínica têm surgido descobertas no ramo da genética, epigenética, neuroimagem e farmacogenómica, que apesar de pouco robustas, têm contribuído para o conhecimento mais aprofundado da doença. Neste documento, serão apresentadas algumas dessas descobertas, nomeadamente biomarcadores de diagnóstico diferencial bem como de resposta ao tratamento cujo intuito é dotar o clínico de novas ferramentas para realizar um diagnóstico mais exato e selecionar o tratamento mais adequado para cada doente.

Classificação DSM-5 e ICD-10

A relação entre etiologia, sintomatologia, processos bioquímicos subjacentes e resposta ao tratamento ainda não é suficientemente bem compreendida para permitir uma classificação universalmente aceite da PAB. No entanto, a sua classificação é feita, de modo a facilitar o trabalho dos profissionais de saúde tanto no diagnóstico, como na seleção do tratamento. Antes de mais há que definir alguns conceitos para melhor compreender as classificações propostas pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)* e pelo *International Classification of Diseases (ICD)*. [2, 3]

O **episódio maníaco** caracteriza-se pela elevação do humor e aumento em quantidade e velocidade da atividade física e mental. No **episódio depressivo** observa-se o oposto. Os episódios maníacos normalmente têm um início abrupto e podem persistir entre uma semana a cinco meses. O episódio depressivo tende a ser mais longo, durando em média, aproximadamente seis meses. [3] O episódio depressivo comparativamente com a depressão unipolar aparece mais rapidamente, é mais frequente, mais severo e mais curto. [4]

A **hipomania** é um estado inferior à mania onde a elevação do humor persiste ao longo do tempo. Tem a duração de pelo menos quatro dias consecutivos, [2] podendo ocorrer um curto período de hipomania antes ou após um episódio maníaco.

O **episódio misto** tem geralmente uma duração de pelo menos duas semanas e é caracterizado por sintomas de hipomania, mania ou depressão isolados ou pela sua mistura com uma rápida alternância (normalmente dentro de algumas horas). [3]

A **PAB tipo I** representa o entendimento moderno da clássica Perturbação Maníaco-Depressiva ou Psicose Afetiva descrita no século XIX. A diferença encontra-se na exclusão de psicoses e episódios de depressão major. Os episódios maníacos podem ser precedidos ou procedidos de episódios hipomaniacos, depressivos ou mistos. O diagnóstico implica pelo menos um episódio maníaco durante a vida do indivíduo. Mais de 90% dos indivíduos que tiveram um episódio maníaco vão ter recorrências [2], e aproximadamente 60% dos episódios maníacos ocorrem imediatamente antes de um episódio depressivo. [2]

A **PAB tipo II** é caracterizada pela ocorrência de pelo menos um episódio hipomaniaco e pelo menos um episódio depressivo. Neste diagnóstico nunca houve registo de um episódio maníaco, mas poderão ocorrer episódios mistos. [2]

Os **ciclos rápidos** podem ocorrer na PAB tipo I e II. Ocorrem pelo menos quatro episódios por ano, em qualquer combinação de mania, hipomania, e depressão. Estes episódios podem, em alguns casos, resultar de uma terapêutica demasiado intensiva e prolongada com antidepressivos, em vez da adequada terapêutica de estabilização do humor.

Geralmente esta perturbação responde menos à terapia do que as outras manifestações e envolve grande morbidade depressiva e elevado risco de cometer suicídio.[4]

As crianças e, em menor extensão, os adolescentes experienciam fenómenos bipolares que não obedecem aos critérios da PAB tipo I, II, sendo estes sujeitos a diferentes tipos de tratamento.[2]

Espetro Bipolar

O conceito de Espetro Bipolar foi introduzido por S. N. Ghaemi, colocando-o entre dois extremos, a Doença Unipolar Clássica e a PAB tipo I. Neste conceito incluem-se a depressão severa com história familiar de doença bipolar, mania induzida por antidepressivos, estados mistos, bem como temperamentos de humor como a hipotimia, hipertimia e ciclotimia. De notar ainda que o autor refere-se a quadros clínicos com envolvimento do humor que compromete o sistema psicomotor e não na labilidade do humor *per se*, porque neste caso estaríamos a falar de personalidades e não de doenças. De acordo com esta classificação, o Espetro Bipolar representaria 1/3 das Perturbações Depressivas Major.[5]

Abordagem Multidimensional

Atualmente a abordagem ao diagnóstico, como exemplificado nos critérios do *DSM-5* e *ICD-10*, não descreve o envolvimento dos vários sistemas que a literatura recente tem destacado nem refere possíveis indicadores para avaliar o decurso da doença a longo prazo. Os critérios descritos no *DSM-5* e no *ICD-10* permitem que o diagnóstico seja específico, no entanto pecam na sensibilidade. Isto porque, as categorias estabelecidas para as diferentes manifestações da doença ao não captarem o envolvimento multisistémico originam uma alta prevalência de uma “comorbilidade” artificial. Esta forma de encarar a doença também moldou a forma de tratamento, levando os clínicos a fixarem-se em primeiro lugar nos sintomas de humor (considerados o núcleo da doença) e considerando as comorbilidades (ansiedade, distúrbios alimentares, abuso de substâncias e outras doenças) como entidades separadas que frequentemente são esquecidas.[6]

A abordagem multidimensional inclui diferentes domínios apresentados em várias combinações que dão forma a cada apresentação individual da doença, e oferece potenciais indicadores de gravidade, curso clínico e prognóstico a longo prazo. Esta abordagem tem a finalidade de complementar o diagnóstico categórico para melhor definir o quadro clínico do doente. Embora atualmente não exista uma abordagem etiológica como base para o diagnóstico e tratamento, um modelo multidimensional da PAB pode levar ao

desenvolvimento de melhores ferramentas de diagnóstico e intervenções mais compreensivas e interdisciplinares.[6]

Prevalência

A PAB possui uma distribuição mundial uniforme. É provável que as amostras clínicas subestimem a sua prevalência devido aos casos subclínicos e ao não registo de casos leves.[7] Estima-se que a sua prevalência mundial se situe entre 1 a 4%.[8] Num estudo epidemiológico realizado pela *World Mental Health Survey Initiative* as prevalências durante a vida foram de 0,6% para a PAB tipo I, 0,4% para PAB tipo II, 1,4% para a PAB subclínica e 2,4% para o espectro bipolar. Neste estudo foram entrevistados 61392 adultos oriundos do continente Americano, Europeu e Asiático.[1]

Portugal é o terceiro país da Europa com maior prevalência de perturbações de humor.[9] Num estudo epidemiológico nacional apurou-se que a prevalência da PAB nos doze meses anteriores ao estudo era de 1,1% da amostra.[9]

Comorbilidade

A PAB está associada a uma alta prevalência de comorbilidade física e psiquiátrica. Na literatura estão descritas associações entre depressão e hipotireoidismo e entre mania e hipertireoidismo.[7] O sobrepeso e a obesidade são altamente prevalentes nos doentes com PAB e, conseqüentemente existe nestes doentes um risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares.[7]

Num estudo realizado com 171 doentes na Pensilvânia, verificou-se que 39% dos doentes eram hipertensos, 30% eram portadores da síndrome metabólica, 49% tinham obesidade abdominal, 41% apresentavam os triglicéridos elevados e 23% tinham o colesterol HDL baixo. Cassidy *et al.* reportaram que a prevalência de *diabetes mellitus* nos doentes hospitalizados era aproximadamente três vezes superior à da média populacional.[7]

A ansiedade é outra das características proeminentes da PAB tendo sido relatadas taxas de prevalência de 52,8% nos doentes com PAB.[6] A presença da ansiedade é um agente preditivo da ideação e tentativa de suicídio e parece mediar alguns aspetos da severidade da doença.[6]

A exposição a longo prazo à farmacoterapia não está clarificada no que toca à sua influência na disfunção neurocognitiva. Estudos realizados com idosos mostram que a PAB confere um risco aumentado de demência na velhice.[7] A toma crónica de antipsicóticos atípicos, lítio, e outros estabilizadores de humor é responsável pelo aumento de peso e está associada a longo prazo ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, diabetes e perda de densidade óssea.[6]

A prevalência ao longo da vida de abuso de substâncias é de 42% e de distúrbios alimentares é de 17%.^[7] O doente com PAB que abuse de substâncias apresenta características especiais como uma maior taxa de episódios mistos, ciclos rápidos, recuperação mais lenta, maior número de tentativas de suicídio e início mais precoce da doença.^[7]

Encargos Financeiros

A PAB, de entre as doenças mentais, é a doença que aporta maiores encargos financeiros, mesmo apresentando uma prevalência inferior relativamente, por exemplo, à depressão unipolar.^[10] Estima-se que anualmente se gastam 151 biliões de dólares no tratamento da PAB, em parte devido ao fato de se recorrer a tratamentos farmacológicos caros.^[7] Aproximadamente 70% deste valor é gerado fora da especialidade de psiquiatria, ou seja, é realizado nos cuidados primários.^[7] A PAB apresenta maiores gastos em saúde do que a depressão, a asma, a doença coronária e o somatório total é equiparado aos gastos de doentes com diabetes.^[7] A justificação destes enormes gastos em saúde resulta da comorbilidade. Sendo que os custos para tratar estas comorbilidades é maior no doente com PAB.

O erro e a demora de realizar o diagnóstico acabam por trazer consequências económicas importantes. Num estudo realizado por Birnbaum *et al.*, verificou-se que, dos 9009 doentes tratados com antidepressivos, 93,1% não eram bipolares, 3,3% eram bipolares e 3,7% não eram reconhecidos como bipolares. Os doentes que não eram reconhecidos como bipolares incorreram em custos médios mensais significativamente maiores (1179 dólares) nos doze meses após início do tratamento, comparativamente aos reconhecidos como bipolares (801 dólares) e não bipolares (585 dólares).^[7]

Ideação Suicida e Tentativa de Suicídio

A PAB é o transtorno psiquiátrico com maior risco de ideação e tentativa de suicídio. Em amostras clínicas, entre 14% e 59% dos doentes apresentam ideação suicida e entre 25% e 56% têm pelo menos uma tentativa de suicídio ao longo da vida.^[11] Aproximadamente 15% a 19% dos doentes com PAB morrem por suicídio.^[11] As causas do comportamento suicida são múltiplas e complexas. Alguns preditores de comportamento suicida têm sido demonstrados consistentemente na literatura, tais como a gravidade da depressão, ansiedade, agressividade e presença de estados mistos.^[11] De entre os fatores de risco responsáveis pelas tentativas de suicídio destacam-se o abuso de álcool/substâncias, anedonia, ataques de pânico, insónia e desespero.^[11]

Tratamento Farmacológico – Linhas Gerais

Episódios Maníacos e Hipomaníacos

A intervenção deve ser rápida e agressiva de modo a controlar a agitação, sintomas afetivos e, em alguns casos, sintomas psicóticos.[12] Tanto os antipsicóticos como os estabilizadores de humor são eficazes. No entanto, diferentes estudos demonstraram que os antipsicóticos atuam mais rápido do que o lítio e anticonvulsivos (controlo da agitação, excitação, grandiosidade, hostilidade e desorganização psicótica).[12] A estratégia de tratamento envolve as seguintes etapas: a) Se o doente estiver a tomar medicação antidepressiva, esta deve ser descontinuada; b) Caso o doente não esteja a fazer nenhum medicamento para a mania, deve ser considerado um antipsicótico (se os sintomas forem severos e o comportamento esteja perturbado), ou o valproato (a evitar em mulheres férteis), ou o lítio (se provável adesão futura). De notar que o lítio pode ser menos eficaz em estados induzidos por outras substâncias; c) Se a resposta for inadequada, opta-se pela associação de um antipsicótico com o valproato ou o lítio; d) Se o doente já está a fazer terapêutica para a mania, a Tabela I estabelece as opções terapêuticas; e) Em todos os doentes deve ser considerada a adição a curto prazo de uma benzodiazepina nomeadamente o lorazepam ou o clonazepam.[4]

É recomendado que o doente siga cada regime terapêutico pelo menos durante duas semanas antes de trocar dosagens ou medicamentos.[12]

Tabela I: Opções terapêuticas no tratamento da mania quando já se faz outro tratamento.[4]

Já toma	Alterações a considerar...
Antipsicóticos	Verificar adesão e dose. Aumentar dose se necessário. Considerar a adição de valproato ou lítio.
Lítio	Verificar níveis plasmáticos. Considerar o aumento da dose para níveis 1,0-1,2mmol/L, e/ou adicionar um antipsicótico.
Valproato	Verificar níveis plasmáticos, aumentar a dose até 125mg/L se for tolerável. Considerar a adição de um antipsicótico.
Lítio ou valproato c/ mania severa	Verificar níveis plasmáticos e adicionar antipsicótico.
Carbamazepina	Doses maiores podem ser necessárias. Considerar a adição de antipsicótico.

Episódios Mistos

O lítio e a carbamazepina são menos eficazes em monoterapia nos episódios mistos que o valproato. Deve ser equacionado o valproato em monoterapia ou em combinação com outros antimaníacos. Os antipsicóticos de segunda geração (olanzapina e aripiprazol) são tão eficazes como o valproato.[12]

Episódios Depressivos

Comparativamente aos episódios maníacos, os episódios depressivos são mais comuns e tem uma duração maior. O seu controlo é difícil e o seu tratamento pode provocar a mudança para episódios maníacos ou indução de ciclos rápidos.[13] Nem as guidelines, nem as meta-análises mais recentes recomendam antidepressivos em monoterapia. Porém, 50% dos doentes são tratados inicialmente com um antidepressivo.[12]

No Reino Unido, o *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*[4] recomenda no tratamento de primeira linha a utilização de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (em adição a um fármaco antimaníaco) ou quetiapina (assumindo que um antipsicótico não está já prescrito). Na segunda linha é recomendada a troca para a mirtazapina ou venlafaxina (pode induzir mudança para mania) ou adicionar quetiapina, olanzapina ou lítio ao antidepressivo. Os antidepressivos tricíclicos e IMAO são normalmente evitados. A curto prazo a fluoxetina, a venlafaxina e a moclobemida parecem ser opções razoáveis, mesmo em monoterapia. No entanto, o uso de antidepressivos deve ser evitado, especialmente na PAB tipo I.[14] A Tabela 2 esquematiza os fármacos e regimes terapêuticos utilizados no tratamento agudo de episódios depressivos elencando algumas considerações no que concerne à sua aplicação.

Tabela 2: Fármacos e regimes terapêuticos utilizados nos episódios depressivos.[4]

Fármaco/regime	Comentários
Lítio	Existe alguma evidência do lítio prevenir recaídas, mas os seus efeitos são mais robustos no tratamento da mania.
Lítio + Antidepressivo	Os antidepressivos são amplamente utilizados, particularmente para ultrapassar os episódios nos doentes que já tomam estabilizadores de humor. Eles parecem ser eficazes, embora exista o risco de aceleração do ciclo e/ou troca de estado de humor. Alguns estudos não encontram nenhuma vantagem na adição do antidepressivo ao estabilizador de humor.
Lamotrigina	Parece ser eficaz tanto na depressão bipolar como na sua profilaxia. Não induz mudança de estado de humor nem afeta a velocidade do ciclo. Causa menos aumento de peso do que o lítio. No geral, a sua eficácia é modesta. Está autorizada no adulto para prevenção de episódios depressivos em doentes com PAB tipo I que tenham predominantemente episódios depressivos. Não está indicado no tratamento agudo de episódios maníacos ou depressivos.[15]
Carbamazepina	Ocasionalmente recomendada. Efeito modesto. Pode ajudar se associada a um estabilizador de humor.
Olanzapina + Fluoxetina	Esta combinação é mais eficaz que a olanzapina em monoterapia e, possivelmente, que a lamotrigina. [13]
Valproato	A evidência é limitada em monoterapia contra a depressão bipolar.

Quetiapina

Está demonstrada a sua eficácia tanto na depressão bipolar tipo I e II. Parece não induzir mania e os dados disponíveis encorajam o seu uso para prevenção tanto da mania como da depressão. É provavelmente a melhor molécula para o tratamento da depressão bipolar, constituindo a primeira linha de tratamento segundo a *guideline* S3.[16]

Ciclos Rápidos

Os doentes que apresentam esta modalidade da PAB apresentam uma resposta fraca ao lítio, anticonvulsivos e antipsicóticos. Geralmente procede-se a um regime terapêutico complexo com dois a três fármacos de classes terapêuticas diferentes.[12]

Nestes casos, segundo as diretrizes da NICE[4], deve-se em primeiro lugar suspender o antidepressivo e verificar a existência de fatores precipitantes como o álcool, disfunção tiroideia e fontes externas de stress. Posteriormente, deve-se otimizar o estabilizador de humor (considerar associação lítio e valproato) ou optar por outro fármaco baseado no doente (aripirazol, clozapina, lamotrigina, levetiracetam, nimodipina, olanzapina, risperidona, tiroxina, topiramato). Embora a quetiapina apresente maior evidência no tratamento deste tipo de perturbação, existe pouca informação de comparação.[4]

Profilaxia

O objetivo da terapêutica profilática é a prevenção das recorrências dos episódios de mania, hipomania, depressão ou mistos. Na Tabela 3 são apresentadas opções terapêuticas para as diferentes manifestações da PAB.

Tabela 3: Terapêutica profilática nas diferentes manifestações da PAB. [17]

PAB	Terapêutica
Tipo I	O lítio e a olanzapina são provavelmente os medicamentos mais eficazes nas recorrências de episódios maníacos.[17] Relativamente às recorrências de episódios depressivos a lamotrigina evidenciou melhores resultados.[17] Estudos de longo curso demonstram a eficácia do valproato de sódio e da carbamazepina , porém abaixo dos acima referidos.[17] A evidência da eficácia da quetiapina foi demonstrada em monoterapia e em combinação.[17]
Tipo I com ciclos rápidos	De acordo com os estudos disponíveis será de ponderar a utilização da terapêutica combinada baseada na avaliação clínica relativamente ao equilíbrio dos polos da doença.[17]
Tipo II	O lítio é o fármaco com melhor nível de evidência.[17]
Tipo II com ciclos rápidos	A lamotrigina é o fármaco que apresenta melhor grau de evidência.[17]

Se um doente responde à monoterapia numa fase aguda, essa medicação deve geralmente ser mantida na fase de manutenção. No caso de persistência ou reaparecimento dos sintomas, a prática estandardizada é manter o primeiro medicamento e adicionar um segundo. Se o segundo medicamento não for efetivo adiciona-se um terceiro ou troca-se um dos primeiros. E o processo continua por tentativa e erro.[12] Existem doentes com tratamentos de manutenção com três, quatro ou até cinco medicamentos.[12] Exemplo de um regime terapêutico profilático: um comprimido de ácido valpróico 500mg de libertação prolongada ao deitar, um comprimido de lamotrigina 100mg depois de jantar, e um comprimido de quetiapina ao deitar.

Caso o doente apresente recorrências frequentes ou défice funcional significativo deve ser ponderado a substituição para um fármaco diferente. A introdução de um segundo fármaco pode ser feita nas seguintes combinações: lítio e valproato de sódio, lítio e olanzapina ou valproato de sódio e olanzapina.[17]

Nos casos em que o lítio ou o valproato de sódio são ineficazes ou mal tolerados ou se a terapêutica com estes fármacos não for possível, considera-se a utilização de carbamazepina em monoterapia ou em associação com um antipsicótico de segunda geração (aripirazol, olanzapina ou quetiapina).[17]

Após a remissão de um episódio depressivo não é indicada a manutenção da terapêutica a longo prazo com o antidepressivo. Nos doentes parcialmente controlados com lítio ou valproato de sódio em que ocorra uma recorrência de mania deverá ser considerada uma das seguintes associações: lítio e valproato de sódio, lítio e aripirazol, lítio e quetiapina, lítio e olanzapina, valproato de sódio e aripirazol, valproato de sódio e quetiapina ou valproato de sódio e olanzapina.[17] Só o lítio demonstrou empiricamente reduzir comportamentos suicidas.[12]

Em qualquer tipo da PAB o tratamento deve ser mantido durante pelo menos dois anos após o último episódio depressivo ou maníaco. No entanto, em doentes com história de recaída ou de episódios maníacos graves com sintomas psicóticos, o tratamento deve ser prolongado durante pelo menos cinco anos.[17]

Adesão ao Tratamento

Aproximadamente 50% dos doentes interrompem o tratamento pelo menos uma vez, enquanto 30% fazem-no pelo menos duas vezes.[18] Existem diversos métodos de avaliação da adesão, entre eles: a entrevista ao doente e à família, a monitorização terapêutica do fármaco ou metabolitos e a medição de parâmetros fisiológicos. Para os estabilizadores de humor, o método mais usado é a monitorização do fármaco.[18] A falta de adesão ao

tratamento aumenta a recorrência dos episódios, o número de hospitalizações bem como as tentativas de suicídio.

A não-adesão ao tratamento é responsável por grandes frustrações em psiquiatria e muitos fatores explicam este fenómeno: fatores ligados ao doente, como a negação da doença, abuso de álcool e drogas, falta de conhecimento sobre a doença; fatores ligados ao medicamento, como regimes posológicos complexos, efeitos adversos e interações medicamentosas; e fatores ligados ao médico, como sejam as suas atitudes em relação à doença e a sua interação com o doente.[18]

Algumas das razões apontadas pelos doentes para a interrupção do tratamento com estabilizadores de humor são a ideia de terem o humor controlado por medicamentos, sentirem-se bem não havendo a necessidade da medicação, sentirem falta dos “altos”, sentirem-se deprimidos, menos criativos e produtivos.[18]

Tratamento não farmacológico: Intervenções Psicossociais

As intervenções psicossociais são um importante recurso terapêutico. Das diferentes intervenções destacam-se as empiricamente validadas como sejam a terapia cognitivo-comportamental, interpessoal, familiar e a psico-educação.[19]

A terapia cognitivo-comportamental pretende reestruturar aspetos cognitivos e comportamentais do doente de modo a que este consiga desempenhar atividades sociais e profissionais. A terapia interpessoal promove um estilo de vida organizado e previne conflitos relacionais. Este modelo foca-se em identificar os estados emocionais que desencadeiam situações de stress, bem como sensibilizar o doente para a importância de adquirir horários de sono e ritmos biológicos ordenados. O recurso à terapia interpessoal e regularização do ritmo social permite acelerar a remissão da depressão, prolongar o tempo de recorrência e reduzir as tentativas de suicídio.[19]

A PAB afeta não só o doente mas também as pessoas que o rodeiam. A terapia familiar consiste em atribuir ao doente, família e amigos mais íntimos conhecimentos em relação à natureza dos sintomas, curso da doença e tratamento de modo a desenvolver competências para gerir melhor a doença e prevenir conflitos.[19]

A psico-educação ensina o doente a lidar com as características da doença, promovendo o seu papel ativo no tratamento e, conseqüentemente, aumentando a sua adesão à terapêutica. Para além disto, o doente é dotado de ferramentas para detetar sinais precoces de recorrência de modo a evitar o agravamento da doença.[20]

De acordo com as características clínicas de cada doente é necessário considerar o tipo de intervenção mais conveniente. As terapias cognitivo-comportamental e interpessoal, bem

como algumas formas de psico-educação, são especialmente eficazes quando aplicadas a doentes eutímicos que recuperaram de um estado agudo ou subagudo. A terapia familiar apresenta benefícios significativos nos doentes com uma manifestação da doença moderada a severa. Da mesma forma é necessário identificar os doentes que não beneficiam com este modelo ou que apresentem reações adversas como o aumento dos níveis de ansiedade e de pensamentos obsessivos.[19]

Os diferentes modelos reportam resultados favoráveis em relação à redução da duração dos episódios, na promoção da adesão à terapêutica e na promoção de uma atitude ativa por parte do doente em relação à doença e ao tratamento, facilitando assim, a recuperação clínica e funcional. Eles também fornecem estratégias para lidar com a possível estigmatização da doença, bem como para importância de assumir um estilo de vida saudável. Contudo, ainda existe uma escassez de estudos desenhados com variáveis mais específicas, como subtipos da doença, tipo de comorbilidade, fases ou duração da doença. Novos estudos tornarão possível conhecer e implementar a intervenção mais adequada de acordo com as características clínicas de cada doente em particular.[19]

Medicina Personalizada

Aproximadamente 69%[7] dos casos de PAB não são diagnosticados corretamente, sendo a depressão unipolar o erro de diagnóstico mais frequente. Os doentes que são incorretamente diagnosticados acabam por consultar, em média, quatro médicos antes de receber o diagnóstico adequado, e mais de um terço dos doentes esperam dez anos ou mais para receber o diagnóstico correto.[7] Consequentemente, são prescritos medicamentos contraindicados (p. e., antidepressivos em monoterapia) ou medicamentos desnecessários que podem exacerbar a frequência e severidade dos sintomas bem como promover a resistência aos medicamentos apropriados.

De entre as várias barreiras à realização de um diagnóstico apurado destacam-se: 1) a depressão é o estado mais frequente nos doentes bipolares; 2) os doentes têm dificuldade em identificar sintomas ou episódios de mania o que dificulta o diagnóstico diferencial; 3) muitos dos sintomas da PAB são confundidos com outras perturbações psiquiátricas como a ansiedade ou perturbações de personalidade.[10]

Posto isto, urge a necessidade de facultar ao clínico novas ferramentas que lhe facilitem e melhorem a sua ação junto do doente com PAB. A medicina personalizada assenta na premissa de que um individuo apresenta características únicas que têm um papel fundamental na vulnerabilidade de contrair doença e na resposta às terapias aplicadas. As características únicas de um individuo correspondem a um perfil fenotípico resultante de

alterações genéticas, modificações epigenéticas, sintomatologia clínica, mudanças de biomarcadores observáveis e fatores ambientais. Os principais objetivos da medicina personalizada são prever a suscetibilidade de desenvolver doença, alcançar um diagnóstico exato e otimizar a mais eficiente e favorável resposta ao tratamento. A tentativa de alcançar a medicina personalizada em psiquiatria é muito louvável, pois se alcançada irá traduzir-se numa acentuada redução da morbidade e mortalidade. Embora existam muitos exemplos de sucesso da medicina personalizada, especialmente em oncologia, são poucos os casos registrados em psiquiatria.[21]

Uma das maiores esperanças da medicina personalizada é a capacidade de determinar a suscetibilidade e os fatores de proteção que uma dada alteração genética possa causar. A maioria dos resultados replicáveis não aponta com precisão os genes responsáveis pela suscetibilidade ou proteção contra a doença. Em vez disso, a compreensão atual centra-se principalmente em variantes genéticas raras. No entanto, as variantes genéticas contribuem com percentagens relativamente pequenas para a heritabilidade, sendo ainda uma grande parte atribuída à “hereditariedade perdida”. [21] O termo “hereditariedade perdida” refere-se à discrepância entre a estimativa epidemiológica da heritabilidade e a variação fenotípica explicada pelas diferenças na sequência de ADN.[22] Nenhuma mudança genética isolada tem demonstrado efeito sobre a percentagem da hereditariedade e nenhuma variação genética confere uma herança autossômica dominante.[21] No entanto, têm havido descobertas genéticas, que permitem um aprofundamento na compreensão da PAB.

Genética

A partir de estudos familiares, de gêmeos e de adoção foi provado que a PAB apresenta uma grande hereditariedade com variáveis genéticas que aumentam o risco de contrair a doença entre 60 a 90%.[21] Com o objetivo de descobrir as origens genéticas do risco de contrair a PAB, foram desenvolvidos vários estudos de associação, alguns dos quais identificaram genes prometedores. Porém, estes estudos têm tido problemas no que toca à reprodutibilidade de resultados e à não identificação da fonte genética responsável pelos sinais de associação registados.[21]

Tal como na depressão major, os genes do eixo axial hipotálamo-hipófise têm sido indicados como candidatos capazes de aumentar a suscetibilidade de desenvolver a PAB. Os SNPs do gene *FKBP5* foram estudados por Willour *et al.* sendo cinco deles associados à PAB (rs4713902, rs7757037, rs9296158, rs3800373 e rs9380525). De entre eles o que apresentou o sinal mais robusto foi o SNP rs4713902.[21] Posteriormente, para além destes SNPs, foram identificados quatro SNPs (rs1043805, rs3800373, rs9296158, rs1360780) que

apresentaram uma variação dependendo dos doentes terem ou não tentado o suicídio e/ou número de episódios depressivos. No entanto, outros estudos foram incapazes de reproduzir estes resultados de associação.[21]

Outros genes candidatos derivam dos mecanismos fisiopatológicos da PAB, nomeadamente dos sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos. Em particular, os genes que codificam o *5-HTT*, a *MAO-A* e a *COMT* geraram tanto resultados positivos como negativos de associação à PAB. Porém, não há nenhuma evidência conclusiva destes genes terem alguma associação com a suscetibilidade da doença.[21]

BDNF, *DAOA*, *DISC1*, *GRIN2B*, *GRIK4*, *NRG1*, *SLC6A3*, *SLC6A4*, *PPARD*, e *TPH2* são genes que têm surgido em estudos independentes como possíveis candidatos.[8] Contudo, até à data, nenhum deles está estabelecido para a suscetibilidade à doença. Todos eles surgem de hipóteses relacionadas com os mecanismos fisiopatológicos da doença.

Os distúrbios no ritmo circadiano são comuns nos doentes com PAB o que levou à realização de vários estudos de associação entre os genes envolvidos no ritmo circadiano e a suscetibilidade de contrair a doença. *CLOCK* e *ARNTL* são genes que controlam o ritmo circadiano e, por isso, é possível que estejam envolvidos na fisiopatologia da doença. Um estudo mostrou resultados modestos de associação entre a existência de *SNPs* nestes genes e a alteração do ritmo circadiano.[8]

Os estudos de associação genómica ampla (*Genome-Wide Association Studies*, *GWAS*) emergiram no estudo da PAB em 2007[8]. Com a aplicação desta técnica foram identificados cinco *SNPs* com significância estatística nos genes *DGKH*, *CACNA1C*, *ANK3*, *NCAN* e *ODZ4*. [8, 21] No primeiro intrão do gene *DGKH* foi descoberto o *SNP* rs1012053 com significância estatística. Este gene codifica uma proteína chave na via do fosfotinositol onde o lítio parece exercer o seu efeito de estabilizador de humor.[21]

Foram detetadas regiões nos cromossomas 3p21 e 10q24 bem como *SNPs* nos genes *CACNA1C* e *CACNB2*, que codificam a subunidades dos canais de cálcio L voltagem dependentes, associados à PAB e esquizofrenia.[23] O gene *ANK3* codifica a proteína anquirina-G localizada no segmento axial inicial e nos nódulos de Ranvier que regula a montagem dos canais de sódio voltagem dependentes. No caso deste gene parece que vários alelos e haplótipos aparentam ter um fator de risco independente. A relevância destes genes é suportada pela evidência de que estão subexpressos em cérebros de ratos em resposta ao lítio.[21]

ANK3 e *CACNA1C* são os dois *loci* com maior força estatística associados à PAB. O que levanta a possibilidade desta doença ser em parte uma patologia de canais iónicos. Estas

descobertas podem ser o primeiro sucesso inequívoco da aplicação dos estudos de associação genómica ampla ao estudo da PAB.[24]

Outro *SNP* (rs420259, no cromossoma 16p12) descoberto encontra-se numa região de três genes que poderão ser candidatos plausíveis para a manifestação da doença. São eles o *PALB2* (envolvido na estabilidade de estruturas nucleares incluindo a cromatina), o *NDUFAB1* (que codifica um componente da cadeia respiratória da mitocôndria) e o *DCTN5* (que interage com o *DISC1*).[21]

Uma vasta coleção de dados já foi recolhida e analisada por *GWAS* e os seus resultados publicados. No entanto, comparativamente com outras doenças, a quantidade de dados ainda não é suficiente para detetar o risco de variantes de pequeno efeito. Daí ter sido criado o *Psychiatric GWAS Consortium* cujo objetivo é identificar novas variantes, validar as existentes, permitir o estudo da heterogeneidade alélica e da interação gene-gene.

A PAB é uma doença poligénica, desta forma, cada locus por si contribui pouco para o risco de contrair doença. O risco aumenta significativamente quanto mais alelos estão envolvidos. Os estudos *GWAS* detetam alterações comuns no genoma, por isso outros métodos complementares são necessários, nomeadamente a sequenciação de ADN, para detetar variantes raras, e análises amplas de genoma para detetar alterações de variantes estruturais raras (deleções e duplicações). Os estudos *GWAS* são focados em variações de *SNPs* comuns com frequência alélica superior a 5%. Estes devem ser complementados com variações incomuns (1-5%) e raras (inferiores a 1%). Aqui se inclui o estudo de *VCNs* (variantes de cópias numéricas) que se apresentam como deleções ou duplicações de segmentos de ADN. O estudo de *VCNs* já se mostrou essencial na descoberta de suscetibilidades genéticas raras na esquizofrenia e no autismo. No que toca à PAB, foi observado que deleções únicas estavam presentes em 16,2% dos casos versus 12,3% dos controlos.[24] E que isto era mais acentuado em doentes com aparecimento de mania aos 18 anos ou mais cedo. O que indica que esta doença pode resultar do efeito de múltiplas variantes raras estruturais.[24]

Devido ao fato do *GWAS* falhar no estudo de variações incomuns e raras ou idiossincráticas levou ao desenvolvimento de várias estratégias de re-sequenciação. Projetos de re-sequenciação estão a ser desenvolvidos pela *1,000 Genomes Project* e *ClinSeq Project*. Embora estejam focados para definir a doença, espera-se que contribuam para a descoberta da “hereditariedade perdida”. [24]

Os estudos de associação genómica ampla têm gerado uma lista crescente de genes de risco para a PAB. Mais conclusões são esperadas a partir de variantes de cópias numéricas e estudos aprofundados de sequenciamento de milhares de indivíduos. Avanços nos estudos

genéticos podem criar uma oportunidade sem precedentes para finalmente entender a fisiopatologia da doença, a nível molecular, e desenvolver novas terapias capazes de aliviar os sintomas de humor, bem como a prevenção de recorrências. No entanto, os futuros estudos de associação têm pelo menos três questões fundamentais que permanecem sem solução: (1) se, e em que medida, a variância de risco provoca disfunção genética; (2) se os genes de risco estão causalmente ligados a anormalidades de comportamento e (3) em caso afirmativo, quais são os mecanismos precisos que levam a anomalias de comportamento.[25]

Epigenética

A epigenética corresponde ao fenómeno de alterações da regulação genética causadas por mecanismos que não envolvem a modificação das sequências de nucleótidos. De entre os mecanismos epigenéticos, destacam-se a metilação de ADN, modificação de histonas e silenciamento de genes via microARNs. A aplicação da epigenética no estudo de doenças psiquiátricas nasceu de dois pressupostos. O primeiro resulta da evidência de que fatores epigenéticos podem influenciar atividades genómicas no cérebro produzindo alterações na sinalização, organização e morfologia sináptica que por sua vez modificam a função cognitiva. O segundo provém de novas descobertas que apontam para que as alterações epigenéticas estejam envolvidas nas componentes hereditáveis e não-hereditáveis das doenças psiquiátricas.[22] A epigenética pode vir dar uma nova visão de como os fatores não hereditáveis (p. e. os fatores ambientais) podem contribuir para a manifestação da PAB. Existe um aumento da evidência experimental de que agentes ambientais, incluindo fatores dietéticos podem alterar mecanismos epigenéticos.[22]

Abdolmaleky *et al.* após analisar o lobo frontal de cérebros *post-mortem* de doentes com PAB e esquizofrenia verificou uma hipometilação frequente no promotor ligado à membrana da *COMT* (*MB-COMT*). Geralmente, a metilação de sequências de ADN tende a diminuir a sua transcrição, enquanto a hipometilação aumenta a sua expressão. A sobreexpressão do promotor *MB-COMT* leva a um aumento da degradação de dopamina. Desta forma, o estado hipodopaminérgico e a hipoatividade do lobo frontal pode ser alvo de fármacos com ação inibitória da *COMT* ou de estratégias preventivas para modular a metilação do promotor da *COMT*. [21]

A modificação de histonas é outro dos mecanismos epigenéticos hipotéticos de contribuírem para a patogénese da PAB. Estudos *post-mortem* revelaram níveis aumentados de histona deacetilase I (*HDAC1*), uma enzima responsável pelo silenciamento da expressão de genes através da condensação da cromatina. Sharma *et al.* encontrou uma forte correlação negativa entre *HDAC1* e *GAD67* mARN, que codifica uma isoforma da glutamato

descarboxilase (*GAD*). Estas duas descobertas oferecem um possível mecanismo para a expressão diminuída de *GAD* (envolvida na síntese do *GABA*) nos cérebros de doentes com PAB. O valproato é um potente inibidor da *HDAC1*, o que sugere que a sua ação de estabilizador de humor se baseia em mecanismos epigenéticos, mais especificamente pelo aumento da acetilação de histonas.[22]

As histonas deacetilases e a histona metiltransferase *G9a* modulam a preferência para o abuso de substâncias, vulnerabilidade ao stress e comportamentos depressivos.[22]

Os microARNs têm uma ação ampla na expressão genética o que pode contribuir para complexidade dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na PAB. Os estudos de microARNs na PAB até agora apresentaram resultados inconsistentes. Miller *et al.* analisou mais de 800 microARNs do córtex pré-frontal dorsolateral em doentes com PAB e com esquizofrenia. Os autores identificaram desregulações em 10 microARNs nos doentes com PAB. Notavelmente, as desregulações identificadas nos doentes com PAB não se verificaram nos doentes com esquizofrenia. 754 genes codificadores de proteínas são afetados por dois ou mais deste microARNs, sugerindo que a co-desregulação destes alvos pode resultar em mecanismos fisiopatológicos.[21]

O microARN-132 tem um papel importante nos ritmos circadianos juntamente com o microARN-219. Ambos os microARNs são expressos no núcleo supraquiasmático, onde medeiam aspetos separados do *pacemaker* circadiano. Para além disto, o microARN-132 regula a excitabilidade neuronal por potenciar os efeitos de despolarização do glutamato e do N-metil-D-Aspartato, ao passo que o microARN-219 tem o efeito oposto, o que sugere que estes microARNs têm um papel amplo ainda que desconhecido na regulação da atividade neuronal.[26]

Rong *et al.* realizaram um estudo focado apenas no microARN-134, um potencial regulador do volume espinal dendrítico e da formação sináptica. Numa amostra de 21 doentes com PAB tipo I em episódios maníacos verificaram que contra os controlos os níveis plasmáticos de microARN-134 estavam significativamente diminuídos durante as semanas sem tratamento e durante as duas e quatro semanas de tratamento, sendo que após o fim do tratamento os níveis de microARN-134 aumentavam. Estes resultados sugerem que este microARN pode ser um marcador periférico de mania e da resposta ao tratamento com estabilizadores de humor em doentes com PAB.[27]

Os microARNs também podem mediar alguns dos efeitos dos fármacos utilizados no tratamento da PAB. Zhou *et al.* descobriram que, *in vitro*, o lítio e o ácido valpróico são regulados por 37 e 31 microARNs, respetivamente, sendo oito deles comuns aos dois

fármacos. Vários dos genes alvo destes microARNs são potenciais fatores de risco genético para desenvolver a PAB, nomeadamente o gene *GRM7*, *DPP10* e *THRB*. [26] Da mesma forma Chen e os seus colaboradores examinaram a expressão de microARNs em linhas celulares de linfócitos derivadas de doentes com PAB e identificaram alterações na expressão de três microARNs (221, 152 e 494) após o tratamento de lítio. [26]

A realização de novos estudos que incluam microARNs desregulados na PAB podem vir a melhorar a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes aos fenótipos neuropsiquiátricos, e, devido à sua ação reguladora de um grande número de proteínas, os microARNs podem vir a representar um novo alvo terapêutico para a PAB.

Biomarcadores

O *BDNF* é uma proteína que contribui para a plasticidade e sobrevivência das células neuronais estando envolvido na fisiopatologia de várias doenças psiquiátricas. A quantidade de *BDNF* no sêrum tem uma elevada correlação ($r = 0,8$) com os níveis de *BDNF* no fluido cerebrospinal, e, como consegue atravessar a barreira cérebro encefálica, o *BDNF* é um candidato atrativo para o estudo em tempo real de estados de humor na PAB. [21]

Em duas meta-análises, uma conduzida por Fernandes *et al.* e outra por Lin, demonstraram que tanto os níveis plasmáticos como séricos do *BDNF* servem como marcadores de episódios de humor na PAB. Lin verificou que relativamente aos controlos, os doentes com PAB, tanto em estados depressivos como maníacos, tinham os níveis de *BDNF* reduzidos no sangue periférico. E que, após o tratamento dos episódios maníacos os níveis sanguíneos de *BDNF* aumentavam significativamente. [21] Fernandes *et al.* verificou que em doentes eutímicos os níveis de *BDNF* se encontravam normais e que também se encontravam reduzidos nos episódios maníacos e depressivos. [21] Assim, Fernandes e os seus colaboradores sugerem que as concentrações de *BDNF* podem ser utilizadas para discriminar com exatidão os episódios depressivos da depressão major da PAB.

Endofenótipos

Para compreender profundamente a suscetibilidade genética da doença torna-se necessário envolver o estudo de endofenótipos (características mensuráveis que se encontram entre a doença e o genótipo e que podem ser medidas neurofisiológicas, bioquímicas, endocrinológicas, neuroanatômicas ou cognitivas). Os endofenótipos são uma característica estrutural interna do organismo que não podem ser observados a olho nu como acontece no fenótipo. Pelo que, podem ser utilizados como marcadores de uma doença independentemente da presença ou ausência fenotípica da doença. Como as doenças psiquiátricas são principalmente avaliadas pelos sintomas, muitos dos quais são comuns a

diferentes doenças, a ideia de definir endofenótipos revela-se bastante atrativa. Vários fenótipos cognitivos têm sido propostos como endofenótipos para a PAB, incluindo a velocidade de processamento e de aprendizagem, a memória visual, fluência verbal, retardação psicomotora e inibição de resposta.

Bora *et al.* realizaram uma meta-análise incluindo dezoito testes cognitivos e verificou que a inibição de resposta é o melhor endofenótipo para a PAB.[21] Os doentes e os familiares diretos desses doentes mesmo não apresentando a doença apresentaram esse endofenótipo enquanto o grupo controlo não. Outros endofenótipos que apresentaram fortes resultados foram a memória verbal (grande diferença entre doentes e grupo controlo, diferença entre familiares dos doentes e controlo modesta) e a retardação psicomotora (diferença modesta entre doentes e controlos, nenhuma diferença significativa entre familiares e controlos). Os investigadores recomendam estudos longitudinais para determinar a relação entre o envolvimento cognitivo e cerebral com a genética.

Neuroimagemologia

A Neuroimagemologia e, mais especificamente, a neuroimagemologia genética é uma área em rápido desenvolvimento que irá ser, certamente, uma ferramenta fundamental para o sucesso da medicina personalizada na psiquiatria. A neuroimagemologia genética incorpora genética, psiquiatria, e neurociência de um modo que relaciona a variação genética com a função proteica, estrutural e conectividade cerebral, e psicopatologia. As duas principais abordagens da neuroimagem genética são: 1) a identificação de alterações imagiológicas na população bem definida geneticamente com determinada doença; e/ou 2) verificação do efeito de alterações genéticas específicas.[21]

Uma vez identificada a suscetibilidade genética e, mais importante, robustamente replicada, as variações em questão tornam-se alvos para estudos neurobiológicos para elucidar a sua relevância no modo como se inserem nas vias que levam à manifestação da doença.

Estudos de neuroimagemologia funcional identificaram anomalias nos cérebros dos doentes com PAB que podem ser indicativas de disfunções em circuitos neuronais chave. Estudos têm verificado uma atividade reduzida do córtex pré-frontal direito, que pensa-se contribuir para a desinibição, fraco controlo de impulsos, distração e delírios (sintomas de mania).[28]

Apesar de ser evidente que a PAB não é uma doença mitocondrial *per se*, estudos mostram alguma evidência de que algumas anomalias moleculares e celulares possam estar associadas a alterações da normal função mitocondrial. Estudos de *microarray*, bioquímicos, de neuroimagemologia e *post-mortem* suportam o papel da disfunção mitocondrial na PAB. Para além da produção de energia, a mitocôndria neuronal tem um papel importante na regulação

da apoptose, dos níveis de cálcio intracelular e plasticidade sináptica. A disfunção mitocondrial pode também estar envolvida nas alterações de sinalização registadas na PAB através do cálcio.[28]

Alterações substanciais têm sido observadas ao nível da expressão de proteínas implicadas na função sináptica. Estas descobertas sugerem mecanismos de plasticidade sináptica envolvidos na PAB. O marcador *GAP-43* de plasticidade neuronal está altamente expresso no crescimento axonal e está implicado na regulação da morfologia em cérebros adultos. Em doentes com PAB têm sido reportados níveis reduzidos deste marcador tanto no córtex como no hipocampo.[28]

As sinapsinas são uma família de proteínas que ligam as vesículas sinápticas ao citoesqueleto prevenindo o seu transporte para a membrana pré-sináptica e a subsequente libertação de neurotransmissores. Em cérebros *post-mortem* de doentes com PAB, registaram-se níveis reduzidos de membros desta família de proteínas no hipocampo.[28]

Na revisão de várias meta-análises registaram-se as seguintes descobertas através de análises imagiológicas de doentes com PAB: ventrículos laterais aumentados; aumento do índice de hiper-intensidade da matéria branca profunda; aumento do número da matéria cinzenta hiperintensa subcortical; aumento da atividade das estruturas límbicas; atividade das estruturas frontais reduzida; volume da amígdala reduzida (crianças);[21] redução do volume cerebral em função da duração da doença que é consistente com o processo neurodegenerativo da fisiopatologia da PAB.[1]

Apesar de as descobertas realizadas nesta área serem bastante prometedoras, ainda falta determinar quais são as anormalidades que medeiam a predisposição para a doença e as que são meras condições da evolução natural da doença.

Estudos genótipos-fenótipos

Este tipo de estudos baseia-se na noção de que ao sub-fenotipar pode ajudar a definir subgrupos mais homogéneos da doença e, ao aumentar a homogeneidade, a possibilidade de identificar genes suscetíveis irá ser maior. Com esta forma de subdividir a doença é possível que se consiga diferenciar a heterogeneidade genética. Por exemplo, o gene A pode aumentar o risco de desenvolver a doença com psicoses, enquanto o gene B sem psicoses. Bem como a possibilidade de identificar genes que modificam outros (o gene A pode aumentar o risco de desenvolver a doença apenas na presença do gene B, que por si só já confere risco).[24]

Outro modelo de estudos é a fenotipagem reversa. Neste caso os marcadores genéticos são utilizados para definir novas definições de fenótipos. Por exemplo, Schulze demonstrou uma

associação entre um haplotipo do gene *DAOA* e o subfenótipo “história de alucinações persecutórias”. [24]

Fatores Ambientais

É fácil desvalorizar-se os fatores não genéticos como parte da equação descritiva da variação de fenótipos quando a doença apresenta uma heterogeneidade entre 80 a 90%. [21] A questão que se coloca quando se quer estudar fatores ambientais tem residido sempre na melhor forma de o fazer. Uma abordagem consiste em estudos longitudinais que incluem indivíduos que partilhem a mesma exposição a determinados fatores (ex: grupos populacionais que partilhem uma mesma cultura, estilos de vida, situações traumáticas, entre outros).

Farmacogenómica

Uma grande proporção dos doentes com PAB responde inadequadamente aos tratamentos farmacológicos. A farmacogenómica procura preditores moleculares (genes e proteínas) de resposta ao tratamento permitindo a identificação do tratamento mais eficaz e seguro para cada doente. Apresentam-se na Tabela 4 algumas das associações descobertas em estudos farmacogenómicos entre variações genéticas e resposta ao tratamento.

Tabela 4: Associações entre genes e resposta ao tratamento (adaptado de Severino, G. et al). [29]

Gene	Associação
5-HTTLPR	O alelo s corresponde a uma resposta fraca ao tratamento com SSRI. [29, 30]
MTHFR, COMT	O polimorfismo rs1801133 do gene MTHFR e o rs4680 da COMT aumentam o risco de desenvolver síndrome metabólico com antipsicóticos atípicos.
XBPI	Associação entre o alelo G do rs2269577 e boa resposta ao valproato. [29, 31]
COMT	Associação entre o genótipo Met/Met do rs4680 e fraca resposta a estabilizadores de humor (lítio, valproato e carbamazepina).
GNB3	Associação entre o genótipo T/T e um risco reduzido de desenvolver anormalidades metabólicas induzidas pelo valproato.
TPHI	Genótipo A/A do rs1800532 e fraca resposta ao lítio.
CACNG2	Genótipo C/C do rs2284017 e rs5750285 e boa resposta ao lítio.

O *CYP2D6* é responsável pela metabolização de aproximadamente 50% [21] dos psicotrópicos mais prescritos. Esta enzima apresenta elevado polimorfismo sendo que 7% [21] dos caucasianos são metabolizadores fracos. Como substratos desta enzima destacam-se os antidepressivos tricíclicos, alguns inibidores seletivos da recaptção de serotonina, a venlafaxina e antipsicóticos. Os metabolizadores fracos com estes fármacos estão em risco de possuírem mais efeitos secundários devido ao aumento da biodisponibilidade e aumento da semivida. Teoricamente, estes doentes também apresentam

respostas exacerbadas a estes fármacos pelos mesmos mecanismos. Por outro lado, os metabolizadores rápidos exibem uma resposta fraca ao tratamento. Este é um dos exemplos de alterações genéticas que afetam a resposta ao tratamento, no entanto ainda existe evidência insuficiente da sua aplicabilidade na prática clínica.

A investigação de preditores moleculares para a resposta ao tratamento em doentes com PAB, produziu pouca evidência no que diz respeito ao envolvimento de genes específicos que permitam avaliar previamente se o doente irá responder ou não ao tratamento selecionado. Apesar das descobertas serem prometedoras, elas ainda não constituem uma ferramenta na prática clínica. Com algumas exceções, a maioria dos estudos encontram associações que não são replicáveis. Isto deve-se a vários fatores: 1) a definição de fenótipos de resposta ao tratamento varia de estudo para estudo; 2) amostras relativamente pequenas com fraco poder estatístico para poder detetar pequenos a moderados efeitos genéticos; 3) a heterogeneidade da amostra reduz o poder estatístico para detetar verdadeiras associações genéticas; 4) os estudos *post-mortem* têm limitações no que diz respeito à qualidade da amostragem, a amostra pode conter substâncias de abuso, e medicamentos na altura da morte que podem influenciar a expressão genética e proteica.[32]

Apenas um teste de farmacogenómica de uso psiquiátrico está aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*). Trata-se do teste *AmpliChip CYP450*[®] comercializado pela Roche[®]. Este teste está desenhado para detetar vinte alelos do *CYP2D6*, sete duplicações do *CYP2D6* e três alelos do *CYP2C19*. [33] A aplicabilidade do *chip* não se restringe a nenhum fármaco em específico. A FDA aprovou-o sem a realização prévia de ensaios clínicos que demonstrassem o seu benefício para a seleção de psicotrópicos e da sua respetiva dosagem. Apesar disto, ele é comercializado, para estes fármacos, especialmente os ISRS. *The Center for Disease Control and Prevention* formou uma comissão independente para avaliar a sua validade analítica (detetar diferentes alelos com exatidão), validade clínica (prever resultados clínicos significativos) e utilidade clínica da genotipagem do *CYP450* na prescrição de ISRS (fornecer informação quanto à melhora da relação risco/benefício). A comissão determinou que havia uma forte evidência para a validade analítica da genotipagem do *CYP450*, mas apenas uma evidência marginal da sua validade clínica e quase nenhuma evidência para a sua utilidade clínica. [33] Assim, a comissão concluiu que não havia "provas suficientes para apoiar uma recomendação a favor ou contra o uso do *chip* em adultos que iniciam o tratamento com ISRS" [33], e, ainda, que, "na ausência de provas, desencoraja uso destes testes para doentes que iniciem tratamento com ISRS até que novos ensaios clínicos sejam realizados". [33]

Conclusão

As novas evidências exigem uma nova abordagem de diagnóstico que melhor descreva a complexidade clínica da doença. Ainda existe falta de informação sobre o curso da doença ao longo da vida do doente, sendo de todo pertinente a elaboração de novos estudos longitudinais que incluam a componente genética, clínicos experientes, e o desenvolvimento de novos algoritmos matemáticos que permitam uma delimitação mais robusta de perfis genómicos e fenótipos da PAB. No entanto, a heterogeneidade da PAB e a sua aproximação genética a outras doenças como a esquizofrenia ou a depressão major revelam-se obstáculos difíceis de ultrapassar.

Ao longo da última década, a comunidade de pesquisa genética psiquiátrica fez um considerável progresso. Na verdade, a lição mais importante foi que a complexidade de uma perturbação complexa como a PAB é sempre um pouco mais complexa do que se pensava. Com os avanços tecnológicos surgem novos dados que complexam a doença, o que levanta novos problemas para a comunidade científica solucionar. Apesar de por vezes ser frustrante esta é, sem dúvida, a natureza da ciência. Dito isto, não devemos descurar alguns progressos. Equipas de investigação revelaram potenciais mecanismos além das vias fisiopatológicas tradicionalmente discutidas, como os genes descobertos por GWAS que estão envolvidos na arquitetura dos canais de cálcio e de sódio. Estudos epigenéticos apontam para o envolvimento de microARNs na manifestação da doença. Grupos de investigadores apontam biomarcadores para o diagnóstico diferencial da PAB (*BDNF*), para a deteção de episódios maníacos e resposta ao tratamento com estabilizadores de humor (microARN-134). Avanços na neuroimagem indicam alterações nos circuitos neuronais com envolvimento da plasticidade e morfologia sináptica. Estudos de farmacogenómica revelam associações importantes entre variantes genéticas e o nível de resposta ao tratamento.

A comunidade científica chegou ao consenso de que a PAB é o resultado da ação de vários genes, cuja dinâmica entre eles é responsável pela manifestação da doença. Com o desenvolvimento de novas tecnologias e com a inclusão da transcriptómica e proteómica pensa-se que num futuro próximo as suspeitas se tornem certezas e que a PAB seja uma doença com um diagnóstico mais exato e que o seu tratamento seja delineado tendo em conta a resposta de cada doente ao tratamento.

Estudos que tenham uma abordagem multidisciplinar, combinando diferentes categorias como, por exemplo, genes versus interações ambientais ou endofenótipos versus interações ambientais poderão ser a solução para sub-fenotipar a PAB, proporcionando novas perspectivas de como a abordar.

Bibliografia

1. Taylor, M., Bressan, R.A., Neto, P.P., e Brietzke, E., *Intervenção precoce no transtorno bipolar: necessidades atuais, rumos futuros*. Revista Brasileira de Psiquiatria, 33 (2011) 205-212.
2. Association, A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª Edição, 2013, Arlington, VA: American Psychiatric Association.
3. Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines disponível em <http://www.who.int/classifications/icd/en/>, última consulta: 15-01-2014.
4. Taylor, D., Paton, C., e Kapur, S., *The Maudsley Prescribing Guidelines*, 10, 2009, Boca Raton, USA: Taylor&Francis.
5. Ghaemi, S.N., *Bipolar Spectrum: A Review of the Concept and a Vision for the Future*. Psychiatry Investig, 10 (2013) 218-224.
6. Soreca, I., Frank, E., e Kupfer, D.J., *The phenomenology of bipolar disorder: what drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis?* Depress Anxiety, 26 (2009) 73-82.
7. COSTA, A.M., *Transtorno afetivo bipolar: carga da doença e custos relacionados*. Revista de Psiquiatria Clínica, 35 (2008) 104-110.
8. Barnett, J.H. e Smoller, J.W., *The genetics of bipolar disorder*. Neuroscience, 164 (2009) 331-43.
9. Almeida, J.M.C. e Xavier, M., *ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO NACIONAL DE SAÚDE MENTAL: 1º Relatório*, 2013, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa.
10. Kilbourne, A.M., Goodrich, D.E., O'Donnell, A.N., e Miller, C.J., *Integrating bipolar disorder management in primary care*. Curr Psychiatry Rep, 14 (2012) 687-95.
11. Abreu, L.N., Lafer, B., Garcia, E., e Oquendo, M.A., *Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician*. Revista Brasileira de Psiquiatria, 31 (2009) 271-280.
12. Tamayo, J.M., *Therapeutic and Pharmacologic Differences between Medications Used in the Treatment of Bipolar Disorders: Seven-Year Update*. Actas Esp Psiquiatr, 39 (2011) 312-330.
13. Tamayo, J.M., Sutton, V.K., Mattei, M.A., Diaz, B., Jamal, H.H., Vieta, E., Zarate, C.A., Jr., Fumero, I., e Tohen, M., *Effectiveness and safety of the combination of fluoxetine and*

- olanzapine in outpatients with bipolar depression: an open-label, randomized, flexible-dose study in Puerto Rico.* J Clin Psychopharmacol, 29 (2009) 358-61.
14. Van Lieshout, R.J. e MacQueen, G.M., *Efficacy and acceptability of mood stabilisers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review.* Br J Psychiatry, 196 (2010) 266-73.
 15. Resumo das Características do Medicamento - Lamotrigina, disponível em <http://www.infarmed.pt/>, última consulta: 20/01/2014.
 16. Pfennig, A., Bschor, T., Falkai, P., e Bauer, M., *The diagnosis and treatment of bipolar disorder: recommendations from the current s3 guideline.* Dtsch Arztebl Int, 110 (2013) 92-100.
 17. Terapêutica Farmacológica de Manutenção na Perturbação Bipolar no Adulto, disponível em www.dgs.pt, última consulta: 20-01-2014.
 18. SANTIN, A., CERESÉR, K., e ROSA, A., *Adesão ao tratamento no transtorno bipolar.* Revista de Psiquiatria Clínica, 32 (2005) 105-109.
 19. Lolic, M., Vázquez, G.H., Álvarez, L.M., e Tamayo, J.M., *Psychosocial interventions in Bipolar Disorder: A review.* Actas Esp Psiquiatr, 40 (2012) 84-92.
 20. SOUZA, F.G.M., *Tratamento do transtorno bipolar – Eutimia.* Revista de Psiquiatria Clínica, 32 (2005) 63-70.
 21. Ozomaro, U., Wahlestedt, C., e Nemroff, C., *Personalized medicine in psychiatry: problems and promises.* BMC Medicine, 11 (2013) 1-35.
 22. Labrie, V., Pai, S., e Petronis, A., *Epigenetics of major psychosis: progress, problems and perspectives.* Trends Genet, 28 (2012) 427-35.
 23. Psychiatric Genomics Consortium: Results, disponível em <http://www.med.unc.edu/pgc/results#BP>, última consulta: 20-02-2014.
 24. Schulze, T.G., *Genetic research into bipolar disorder: the need for a research framework that integrates sophisticated molecular biology and clinically informed phenotype characterization.* Psychiatr Clin North Am, 33 (2010) 67-82.
 25. Chen, G., Henter, I.D., e Manji, H.K., *Translational research in bipolar disorder: emerging insights from genetically based models.* Mol Psychiatry, 15 (2010) 883-95.
 26. Miller, B.H. e Wahlestedt, C., *MicroRNA dysregulation in psychiatric disease.* Brain Res, 1338 (2010) 89-99.
 27. Cruceanu, C., Alda, M., Rouleau, G., e Turecki, G., *Response to treatment in bipolar disorder.* Curr Opin Psychiatry, 24 (2011) 24-8.

28. Martinowich, K., Schloesser, R.J., e Manji, H.K., *Bipolar disorder: from genes to behavior pathways*. J Clin Invest, 119 (2009) 726-36.
29. Severino, G., Squassina, A., Costa, M., Pisanu, C., Calza, S., Alda, M., Zompo, M., e Manchia, M., *Pharmacogenomics of bipolar disorder*. Pharmacogenomics, 14 (2013) 655-674.
30. Mamdani, F., Groisman, I.J., Alda, M., e Turecki, G., *Pharmacogenetics and bipolar disorder*. The Pharmacogenomics Journal, 4 (2004) 161-170.
31. Squassina, A., Manchia, M., e Del Zompo, M., *Pharmacogenomics of Mood Stabilizers in the Treatment of Bipolar Disorder*. Human Genomics and Proteomics, 2010 (2010) 1-19.
32. Lin, C.Y., Sawa, A., e Jaaro-Peled, H., *Better understanding of mechanisms of schizophrenia and bipolar disorder: from human gene expression profiles to mouse models*. Neurobiol Dis, 45 (2012) 48-56.
33. Zandi, P.P. e Judy, J.T., *The Promise and Reality of Pharmacogenetics in Psychiatry*. The Psychiatric clinics of North America, 33 (2010) 181-224.