

Perturbação Bipolar: Alterações Diagnósticas do DSM-IV-TR para o DSM-5 e Recomendações Terapêuticas Recentes

INTRODUÇÃO

Após mais de uma década de revisão da quarta edição do “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-IV) ⁽¹⁾, foi apresentada em Maio de 2013, durante o último Congresso da “American Psychiatric Association”, a quinta edição (DSM-5) ⁽²⁾ deste manual de classificação e diagnóstico das perturbações mentais, de origem norte-americana, mas utilizado de forma generalizada pela comunidade mundial de profissionais de saúde mental.

Relativamente à classificação e diagnóstico da doença bipolar e perturbações relacionadas, bem como das perturbações depressivas, o DSM-5 inclui algumas alterações importantes ^(2,3). Menos de 6 meses antes da publicação do DSM-5, foi também publicada uma importante actualização das “Recomendações para o Tratamento dos Pacientes com Perturbação Bipolar” da “Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments” (CANMAT) ⁽⁴⁾, que veio ampliar as actualizações anteriores (de 2007 e de 2009). Neste artigo, resumimos às alterações registadas do DSM-IV-TR para o DSM-5 na classificação e diagnóstico da doença bipolar e perturbações relacionadas e das perturbações depressivas e as recomendações actualizadas da CANMAT para a terapêutica farmacológica da doença bipolar (incluindo a depressão bipolar).

DOENÇA BIPOLAR E PERTURBAÇÕES RELACIONADAS: ALTERAÇÕES DO DSM-IV-TR PARA O DSM-5 ⁽³⁾

No DSM-5, o critério A para episódios de mania e hipomania inclui uma ênfase nas alterações não só do humor, como da actividade e da energia, e o especificador do DSM-IV-TR para o diagnóstico de episódios mistos no contexto da perturbação bipolar I, que obrigava a que o

paciente apresentasse em simultâneo todos os critérios para mania e para um episódio de depressão *major* foi retirado e substituído por um novo especificador – denominado de “com características mistas” – que pode ser aplicado aos episódios de mania ou hipomania, quando estão presentes características depressivas, ou aos episódios de depressão, no contexto de perturbação depressiva *major* ou perturbação bipolar, quando estão presentes características de mania. O DSM-5 permite ainda a especificação de condições particulares para outras perturbações bipolares especificadas e perturbações relacionadas, incluindo a categorização de pacientes com história de perturbação depressiva *major* que preencham todos os critérios de hipomania excepto o de duração (i.e. pelo menos 4 dias consecutivos); uma segunda condição, constituindo outra perturbação bipolar especificada ou uma perturbação relacionada, é que estejam presentes demasiado poucos sintomas de hipomania para preencher o critério de perturbação bipolar II, embora a duração de 4 dias ou mais seja suficiente.

Além disso, nos capítulos do DSM-5 sobre perturbação bipolar e perturbações relacionadas e sobre perturbações depressivas é introduzido um especificador denominado de “*distress* ansioso”. Este especificador serve para identificar os doentes com sintomas de ansiedade que não fazem parte dos critérios de diagnóstico de perturbação bipolar.

PERTURBAÇÕES DEPRESSIVAS: ALTERAÇÕES DIAGNÓSTICAS DO DSM-IV-TR PARA O DSM-5

O DSM-5 considera várias novas perturbações depressivas, incluindo a perturbação disruptiva de desregulação do humor e a perturbação disfórica pré-menstrual.

Para superar as preocupações relativas ao potencial sobrediagnóstico e sobretreamento da perturbação bipolar nas crianças, foi introduzido no DSM-5 um novo diagnóstico, a perturbação disruptiva de desregulação do humor, que se aplica às crianças com até 18 anos de idade que apresentem irritabilidade persistente e episódios de descontrolo comportamental extremo. Com base em fortes evidências científicas, a perturbação disfórica pré-menstrual foi deslocada do Apêndice B do DSM-IV-TR para o texto principal do DSM-5. O DSM-5 conceptualiza as formas crónicas de depressão de uma forma diferente do DSM-IV-TR. O que era referido como *distímia* no DSM-IV passa agora para a categoria de perturbação depressiva persistente, a qual inclui também a perturbação depressiva *major* crónica. A incapacidade de encontrar diferenças cientificamente significativas entre essas duas perturbações levou à sua combinação com especificadores, incluídos para identificar vias diferentes para o diagnóstico e providenciar continuidade com o DSM-IV. Em relação ao DSM-IV-TR, no DSM-5 não foram mudados nem o núcleo cardinal de sintomas para diagnóstico de perturbação depressiva *major*, nem o requisito de 2 semanas de duração dos sintomas; além disso, o critério A para perturbação depressiva *major* permanece idêntico ao do DSM-IV-TR (*distress* ou incapacidade, clinicamente significativas, afetando à área social, ocupacional ou outras áreas importantes da vida) embora estes itens estejam agora listados como Critério B em vez de Critério C. No DSM-5, a coexistência com uma perturbação depressiva *major* de pelo menos 3 sintomas maníacos (insuficientes para cumprir os critérios de episódio de mania) é agora abrangida pelo especificador “com características mistas.” A presença de características mistas num episódio de perturbação depressiva *major* aumenta a probabilidade de que a doença integre

QUADRO I - Categorias de evidência dos antipsicóticos atípicos no tratamento da perturbação bipolar (adapt. da ref. 8).

Agente	Prevenção da mania	Prevenção da depressão	Prevenção de qualquer episódio de humor	Grau de Evidência	Grau de Recomendação Global para tratamento a longo prazo
Quetiapina	A	A	A	CE "A" na PTEE para "mania", "depressão" e "qualquer episódio" CE "C" na PCR	1
Amisulpirida	F	F	F	CE "C" na PTEE para "mania" e "qualquer episódio"	4
Aripiprazole	A	E	A	CE "A" na PTEE para "mania" e "qualquer episódio"	1
Asenapina	C	F	F	CE "C" na PTEE para "mania"	4
Clozapina	F	F	F	CE "C" na PCR para "qualquer episódio" CE "C" na PTEE para "qualquer episódio"	4
Olanzapina	A	B	A	CE "A" na PTEE para "mania" e "qualquer episódio"; CE "B" na PTEE para "depressão", "mania" e "qualquer episódio" Descida de nível devido a questões de segurança (aumento de peso e questões metabólicas)	2
Paliperidona	B	E	B	CE "B" na PTEE para "mania" e "qualquer episódio"	3
Risperidona	A	E	D	CE "A" na PTEE para "mania" CE "B" na PCR para "qualquer episódio" Descida de nível devido a questões de segurança (aumento de peso e hiperprolactinémia)	2
Ziprasodona	B	E	B	CE "B" para tratamento em associação na PTEE para "mania" e "qualquer episódio"	3

"Prevenção de qualquer episódio", refere-se ao resultado cumulativo avaliado em estudos e não implica, por exemplo, que o fármaco possui literalmente um efeito preventivo de qualquer tipo de episódio, como na prevenção de mania e na prevenção de depressão.
 Legenda: CE = categoria de evidência; PTEE = prevenção de tratamento de episódio emergente; TEE = tratamento de episódio emergente; PCR = prevenção de ciclos rápidos.

o espectro bipolar; todavia, se o indivíduo em causa nunca tiver cumprido os critérios para um episódio de mania ou hipomania, o diagnóstico de perturbação depressiva *major* prevalece.

No DSM-IV-TR, especificava-se um critério de exclusão de episódio depressivo *major* que era aplicado aos sintomas depressivos com uma duração inferior a 2 meses após a morte de um ente querido (i.e., excluía-se o luto). No DSM-5 essa exclusão é omitida por diversas razões: 1) Para eliminar a noção de que o luto, tipicamente, dura apenas 2 meses, quando quer os médicos, quer os psicoterapeutas, reconhecem que a sua duração mais comum é de 1 a 2 anos; 2) O luto é reconhecido como constituindo um grave factor de *stress* psicossocial que pode precipitar um episódio depressivo *major* num indivíduo vulnerável, geralmente iniciando-se logo após a perda. Quando a perturbação depressiva *major* ocorre no contexto do luto, verifica-se um risco adicional de sofrimento, sentimentos de inutilidade, ideação suicida, empobrecimento da saúde física, piora do funcionamento interpessoal e laboral e um risco au-

mentado de perturbação do luto complexa persistente, que agora é descrita com critérios explícitos na Secção III do DSM-5 (título "Condições para Mais Estudos"); 3) A depressão *major* relacionada com o luto tem maior probabilidade de ocorrer nos indivíduos com história pessoal e familiar de episódios depressivos *major*. É influenciada geneticamente e, tal como os episódios depressivos *major*, associa-se a características da personalidade semelhantes, padrões de comorbilidade e risco de cronicidade e/ou recorrência. 4) Os sintomas depressivos associados à depressão relacionada com o luto respondem às mesmas terapêuticas psicossociais e farmacológicas utilizadas na depressão não relacionada com o luto.

Assim, no DSM-5, nos critérios para perturbação depressiva *major*, uma nota de rodapé detalhada substitui a exclusão mais simplista do DSM-IV-TR para ajudar os clínicos a fazer a distinção crítica entre sintomas característicos do luto e sintomas característicos de um episódio depressivo *major*. Embora a maior parte das pessoas que experimentam a perda de um

ente querido façam o luto sem desenvolver um episódio depressivo *major*, as evidências não apoiam a separação dessa perda de outros factores de *stress* em termos de probabilidade de precipitação de um episódio depressivo *major* ou de remissão espontânea dos sintomas.

No DSM-5 é também dada orientação ao clínico para avaliar a ideação suicida, os planos de suicídio e a presença de outros factores de risco deste, para determinar a proeminência que deve ter a prevenção do suicídio no plano de tratamento de um dado paciente. Foi ainda introduzido no DSM-5 um novo especificador para indicar a presença de sintomas mistos na perturbação bipolar e nas perturbações depressivas, tendo em conta a possibilidade de ocorrência de características maníacas em pacientes com diagnóstico de depressão unipolar. A abundante investigação, conduzida nas últimas duas décadas, mostra a importância da ansiedade como fator relevante para o prognóstico e a decisão terapêutica; o especificador "*distress*' ansioso" oferece ao clínico a oportunidade de avaliar a gravidade deste parâmetro em todos

QUADRO II - Recomendações para o tratamento farmacológico da mania aguda (adapt. da ref. 4).

Primeira linha	Monoterapia: lítio, divalproato, divalproato LP ^a , olanzapina ^b , risperidona, quetiapina, quetiapina SR, aripiprazol, ziprasidona, asenapina ^a , paliperidona LP ^a Terapêutica adicional nos doentes tratados com lítio ou divalproato: risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazole, asenapina ^a
Segunda linha	Monoterapia: carbamazepina, carbamazepina LP, ECT, haloperidol ^a Terapêutica de combinação: lítio + divalproato
Terceira linha	Monoterapia: clorpromazina, clozapina, oxcarbazepina, tamoxifeno, cariprazina ^a (ainda não disponível no mercado) Terapêutica de combinação: lítio ou divalproato + haloperidol, lítio + carbamazepina, terapêutica adjuvante com tamoxifeno
Não Recomendados	Monoterapia: gabapentina, topiramato, lamotrigina, verapamil, tiagabina Terapêutica de combinação: risperidona + carbamazepina, olanzapina + carbamazepina
ECT = terapia electroconvulsiva; LP ou SR = formulação de libertação prolongada. ^a : Nova recomendação ou alteração relativamente às Recomendações CANMAT de 2009; ^b : Dados os efeitos secundários metabólicos, a sua utilização deve ser cuidadosamente monitorizada.	

QUADRO III - Recomendações para o tratamento farmacológico da depressão bipolar (a adapt. da ref. 4).

Primeira linha	Monoterapia: lítio, lamotrigina, quetiapina, quetiapina SR Terapêutica de combinação: lítio ou divalproato + ISRS ^b , olanzapina + ISRS ^b , lítio + divalproato, lítio ou divalproato + bupropion
Segunda linha	Monoterapia: divalproato, lurasidona ^c Terapêutica de combinação: quetiapina + ISRS ^b , modafinil (adicional), lítio ou divalproato + lamotrigina ^c , lítio ou divalproato + lurasidona ^c
Terceira linha	Monoterapia: carbamazepina, olanzapina, ECT ^d Terapêutica de combinação: lítio + carbamazepina, lítio + pramipexol, lítio ou divalproato + venlafaxina, lítio + IMAO, lítio ou divalproato ou APA + ADT, lítio ou divalproato ou carbamazepina + ISRS ^b + lamotrigina, quetiapina + lamotrigina ^c
Não Recomendados	Monoterapia: gabapentina, aripiprazol, ziprasidona ^c Terapêutica de combinação: ziprasidona (adjuvante) ^c , levetiracetam (adjuvante) ^c
APA = antipsicótico atípico; ECT = terapia electroconvulsiva; IMAO = inibidores da monoamino-oxidase; ADT = antidepressivos tricíclicos; ISRS = inibidores selectivo da recaptção da serotonina; SR = formulação de libertação prolongada. ^a : O tratamento de um episódio de depressão bipolar com antidepressivos continua a ser complexo. O clínico deve ponderar o efeito desejado de remissão <i>versus</i> efeito indesejado de viragem maniaca. Ver discussão detalhada na secção "Questões clínicas controversas" da referência 4; ^b : Excepto a paroxetina; ^c : Nova recomendação ou alteração relativamente às Recomendações CANMAT de 2009; ^d : Poderá ser usado como terapêutica de primeira ou segunda linha em certas situações (ver referência 4).	

QUADRO IV - Recomendações para o tratamento farmacológico de manutenção da perturbação bipolar (adapt. da ref. 4).

Primeira linha	Monoterapia: lítio, lamotrigina (eficácia limitada na prevenção da mania), divalproato, olanzapina ^a , quetiapina, risperidona ILA ^b , aripiprazol ^b Terapêutica adjuvante com lítio ou divalproato: quetiapina, risperidona ILA ^b , aripiprazol ^b , ziprasidona ^b
Segunda linha	Monoterapia: carbamazepina, paliperidona LP ^c Terapêutica de combinação: lítio + divalproato, lítio + carbamazepina, lítio ou divalproato + olanzapina, lítio + risperidona, lítio + lamotrigina, olanzapina + fluoxetina
Terceira linha	Monoterapia: asenapina ^c Terapêutica adjuvante: fenitoína, clozapina, ECT, topiramato, ácidos gordos ómega 3, oxcarbazepina, gabapentina, asenapina ^c
Não Recomendados	Monoterapia: gabapentina, topiramato ou antidepressivos Terapêutica adjuvante: flupentixol
ILA = formulação injectável de longa duração de acção; LP = formulação de acção prolongada; ECT = terapia electroconvulsiva. ^a : Dados os efeitos secundários metabólicos, a sua utilização deve ser cuidadosamente monitorizada; ^b : Sobretudo para a prevenção da mania; ^c : Nova recomendação ou alteração relativamente às Recomendações CANMAT de 2009.	

os pacientes com perturbação bipolar ou perturbações depressivas.

RECOMENDAÇÕES ACTUALIZADAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA BIPOLAR

Recentemente, a "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments" (CANMAT) publicou, com a colaboração da "International Society for Bipolar Disorders" (ISBD), uma terceira actualização das suas "Recomendações para o Tratamento dos Pacientes com Perturbação Bipo-

lar" (4), inicialmente publicadas em 2005 (5) e já, anteriormente, alvo de duas actualizações, uma em 2007 (6) e outra em 2009 (7). Esta terceira actualização (2013) resultou de uma revisão das novas evidências disponíveis desde 2009 e foi concebida para ser utilizada em conjunto com os três documentos anteriormente publicados. Relativamente à terapêutica farmacológica da mania aguda, a actualização 2013 da CANMAT/ISBD continua a considerar terapêuticas de primeira linha, para monoterapia, o lítio, o divalproato (em formulação de libertação imediata) e vários antipsicóticos atípicos (4): olanzapina (com

cuidadosa monitorização de utilização, devido aos seus efeitos secundários metabólicos), risperidona, quetiapina (em formulação de libertação imediata ou de libertação prolongada), aripiprazol, ziprasidona, asenapina e paliperidona (em formulação de libertação prolongada); recorde-se que a quetiapina é considerada pelas Recomendações da "World Federation of Societies of Biological Psychiatry" (WFSBP) (2013) (8) o único anti-psicótico atípico com categoria de evidência A para a prevenção da mania, a prevenção da depressão e a prevenção de qualquer episódio de perturbação do humor (Quadro I) (8). Esta actualização 2013 da CANMAT/ISBD tem a novidade de considerar agora, também como fármacos de primeira linha para a monoterapia da mania aguda, o divalproato (em formulação de libertação prolongada) e mais dois antipsicóticos atípicos, a asenapina e a paliperidona (em formulação de libertação prolongada). Para terapêutica adicional de primeira linha, nos doentes tratados com lítio ou divalproato, para além dos anti-psicóticos atípicos risperidona, quetiapina, olanzapina e aripiprazole, a actualização CANMAT/ISBD 2013 considera agora também a asenapina (4) (Quadro II).

No que diz respeito à terapêutica farmacológica da depressão bipolar I, a monoterapia de primeira linha continua a incluir o lítio, a lamotrigina e a quetiapina (em formulação de libertação imediata ou de libertação prolongada) e a terapêutica de combinação de primeira linha o lítio ou o divalproato, em conjunto com um inibidor da recaptção da serotonina (com excepção da paroxetina), a olanzapina (com cuidadosa monitorização de utilização, devido aos seus efeitos secundários metabólicos), também em conjunto com um inibidor da recaptção da serotonina (com excepção da paroxetina), o lítio em conjunto com o divalproato, e o lítio ou o divalproato, em conjunto com bupropion (4). A monoterapia de segunda linha continua a incluir o valproato, mas tem agora a novidade de incluir também o antipsicótico atípico lurasidona (4). A terapêutica de combinação de segunda linha continua a incluir a quetiapina, em conjunto com um inibidor da recaptção da serotonina (com excepção da paroxetina), mas inclui agora também as combinações lítio ou divalproato + lamotrigina e lítio ou divalproato + lurasidona (Quadro III) (4).

Quanto ao terapêutica farmacológica de manutenção da perturbação bipolar, na actualização 2013 da CANMAT/ISBD mantêm-se como opções de monoterapia de primeira linha o lítio, o divalproato, a olanzapina e a quetiapina (quer para o tratamento da depressão, quer para o tratamento da mania), bem como a risperidona, em formulação injectável de longa duração de acção e o aripiprazole (ambos principalmente para a prevenção da mania) e a lamotrigina (sobretudo para a prevenção da depressão) ⁽⁴⁾. Como terapêuticas adjuvantes de primeira linha do lítio ou do divalproato mantêm-se a quetiapina (quer para o tratamento da depressão, quer para o tratamento da mania), a risperidona (em formulação injectável de longa duração de acção, o aripiprazole e a ziprasidona (estes 3 últimos sobretudo para a prevenção da mania) ⁽⁴⁾. A principal novidade, relativamente a 2009, é a introdução, para monoterapia de segunda linha, da paliperidona (em formulação de libertação prolongada) (Quadro IV) ⁽⁴⁾. ▀

Carlos Pina e Brito

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders (4th edition). Washington, DC: 1994.
2. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition). Washington, DC: 2013.
3. Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5. American Psychiatric Association. Available at: <http://www.dsm5.org/Documents/changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf>.
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013 Feb; 15(1): 1-44. doi: 10.1111/bdi.12025. Epub 2012 Dec 12.
5. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord.* 2005; 7 (Suppl.3):5-69.
6. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord.* 2006 Dec; 8(6): 721-39.
7. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord.* 2009 May; 11(3): 225-55. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00672.x.
8. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, Kasper S; WFSBP Task Force on Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2013 Apr;14(3):154-219. doi: 10.3109/15622975.2013.770551.

► BAYER HEALTHCARE CONCLUIU COM SUCESSO O PROCESSO EUROPEU DE REGISTO DE UM NOVO ADESIVO CONTRACEPTIVO TRANSPARENTE DE BAIXA DOSE

Em 17/02/2014, a Bayer HealthCare concluiu com sucesso o processo europeu de registo de um novo adesivo contraceptivo transparente de baixa dose, contendo gestodeno e etinilestradiol. As autoridades de saúde dos Estados-Membros da União Europeia irão agora conceder homologações nacionais para este novo adesivo contraceptivo.

O adesivo contraceptivo transdérmico da BayerHealthcare é pequeno, redondo e transparente e contém 2,1 mg de gestodeno e 550 microgramas de etinilestradiol. Cada um destes adesivos transdérmicos liberta 60 microgramas de gestodeno e 13 microgramas de etinilestradiol, nas 24 horas; o adesivo é aplicado uma vez por semana no abdómen, nas nádegas ou na parte superior e exterior do braço, locais a partir dos quais proporciona uma dose constante e contínua de hormonas durante um período de sete dias. Este adesivo contraceptivo transdérmico tem eficácia igual à das doses orais dos contraceptivos que contém, conforme foi observado com a administração oral diária de um contraceptivo combinado contendo 60 microgramas de gestodeno e 20 microgramas de etinilestradiol; cada adesivo deve ser renovado ao fim de sete dias e, ao fim de três semanas, segue-se uma semana sem libertação de hormona. Os dados de estudos clínicos, que incluíram 4.200 mulheres em todo o mundo, mostram que o novo adesivo contraceptivo de baixa dosagem é eficaz e tem um bom perfil de segurança.

“O novo adesivo contraceptivo trará às mulheres uma opção adicional de um contraceptivo de baixa dose”, salientou, na ocasião, o Dr. Jörg Möller, membro do Comitê Executivo e Chefe de Desenvolvimento Global da Bayer HealthCare.