

# Transtorno bipolar: desafios etiológicos, clínicos e terapêuticos

Bipolar disorder: etiological, clinical and therapeutic challenges

Trastorno bipolar: desafíos etiológicos, clínicos y terapêuticos

Recebido: 06/10/2022 | Revisado: 15/09/2022 | Aceitado: 16/10/2022 | Publicado: 18/10/2022

## **Bárbara Queiroz de Figueiredo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-4597>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [barbarafigueiredo@unipam.edu.br](mailto:barbarafigueiredo@unipam.edu.br)

## **Talita Marques da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2834-410X>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [talitams@unipam.edu.br](mailto:talitams@unipam.edu.br)

## **Luciana de Almeida França**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3793-0274>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [franca@unipam.edu.br](mailto:franca@unipam.edu.br)

## **Josilene Maria de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5628-3412>  
Universidade Federal do Piauí, Brasil  
E-mail: [josinha.maria13@gmail.com](mailto:josinha.maria13@gmail.com)

## **Renata Teixeira Tajra Melo Boavista**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1699-544X>  
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil  
E-mail: [renatatajra@hotmail.com](mailto:renatatajra@hotmail.com)

## **Yasmin Justine Borges**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-827X>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [yasminjustine@unipam.edu.br](mailto:yasminjustine@unipam.edu.br)

## **Resumo**

O Transtorno Bipolar é uma condição psiquiátrica caracterizada por alterações graves de humor entre os polos opostos da experiência afetiva, que envolvem períodos de humor elevado e de depressão, intercalados por períodos de remissão. Foi realizada uma revisão da literatura, que buscou evidenciar as principais etiologias do transtorno bipolar, assim como os desafios clínicos e terapêuticos de abordagem. Foi visto que o transtorno bipolar possui etiologia multifatorial, complexa e ampla, diretamente relacionada a alterações neuroquímicas, resiliência celular e neuroplasticidade, desordens mitocondriais e estresse crônico e ao caráter inflamatório. A média de idade no momento do aparecimento do transtorno é de 25 anos, mas muito frequente na adolescência, com frequência aumentada entre as mulheres. Em muitos casos, as pessoas afetadas somente são diagnosticadas 10 anos após o início dos sintomas. Ainda, pela variedade de etiologias e perfis clínicos, a terapia de tratamento e controle do transtorno bipolar é pautada no uso de reguladores de neurotransmissores, anticonvulsivantes, assim como manutenção a níveis adequados de lítio no organismo. Além disso, após implementada a terapia, fatores como a redução de amparo social e familiar, o descrédito à terapia farmacológica e o atendimento tradicionalista em saúde culminam na baixa adesão terapêutica e na piora do quadro.

**Palavras-chave:** Transtorno bipolar; Etiologia; Abordagem terapêutica.

## **Abstract**

Bipolar Disorder is a psychiatric condition characterized by severe mood swings between the opposite poles of affective experience, involving periods of high mood and depression, interspersed with periods of remission. A literature review was carried out, which sought to highlight the main etiologies of bipolar disorder, as well as the clinical and therapeutic challenges of approach. It was seen that bipolar disorder has a multifactorial, complex and broad etiology, directly related to neurochemical changes, cellular resilience and neuroplasticity, mitochondrial disorders and chronic stress and the inflammatory character. The average age at the onset of the disorder is 25 years, but it is very common in adolescence, with an increased frequency among women. In many cases, affected people are not diagnosed until 10 years after the onset of symptoms. Also, due to the variety of etiologies and clinical profiles, the therapy for the treatment and control of bipolar disorder is based on the use of neurotransmitter regulators, anticonvulsants, as well as maintaining adequate levels of lithium in the body. In addition, after the therapy is

implemented, factors such as reduced social and family support, discredit to pharmacological therapy and traditional health care culminate in low therapeutic adherence and worsening of the condition.

**Keywords:** Bipolar disorder; Etiology; Therapeutic approach.

### Resumen

El Trastorno Bipolar es una condición psiquiátrica caracterizada por severos cambios de humor entre los polos opuestos de la experiencia afectiva, que involucra períodos de buen humor y depresión, intercalados con períodos de remisión. Se realizó una revisión bibliográfica, que buscó destacar las principales etiologías del trastorno bipolar, así como los desafíos clínicos y terapéuticos de abordaje. Se vio que el trastorno bipolar tiene una etiología multifactorial, compleja y amplia, directamente relacionada con los cambios neuroquímicos, la resiliencia celular y la neuroplasticidad, los trastornos mitocondriales y el estrés crónico y el carácter inflamatorio. La edad media de aparición del trastorno es de 25 años, pero es muy común en la adolescencia, con mayor frecuencia entre las mujeres. En muchos casos, las personas afectadas no son diagnosticadas hasta 10 años después del inicio de los síntomas. Asimismo, debido a la variedad de etiologías y perfiles clínicos, la terapia para el tratamiento y control del trastorno bipolar se basa en el uso de reguladores de neurotransmisores, anticonvulsivantes, así como el mantenimiento de niveles adecuados de litio en el organismo. Además, después de la implementación de la terapia, factores como la reducción del apoyo social y familiar, el descrédito a la terapia farmacológica y al cuidado tradicional de la salud culminan en una baja adherencia terapéutica y empeoramiento de la condición.

**Palabras clave:** Trastorno bipolar; Etiología; Enfoque terapéutico.

## 1. Introdução

O Transtorno Bipolar (TB), também chamado de “transtorno afetivo bipolar” ou “insanidade maníaco-depressiva”, é uma condição psiquiátrica caracterizada por alterações graves de humor entre os polos opostos da experiência afetiva, que envolvem períodos de humor elevado e de depressão, intercalados por períodos de remissão. Muitas vezes, apresentam-se associados a sintomas cognitivos, físicos e comportamentais específicos. Pode ser sucintamente classificado dois principais tipos: o Tipo I, em que a elevação do humor é grave e persiste (mania), e o Tipo II, em que a elevação do humor é mais branda (hipomania) (Bosaipo; et al., 2017).

O episódio maníaco consiste em um estado de humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento da energia ou da atividade dirigida a objetivos, com duração mínima de uma semana ou se houver necessidade de hospitalização; em geral, o indivíduo em episódio maníaco apresenta sintomas como desorganização e impulsividade comportamentais, energia em alta, agitação psicomotora (American Psychiatric Association, 2014). A hipomania, por sua vez, consiste em um estado de euforia com sintomas semelhantes à mania, porém com alterações mais moderadas e duração mínima de quatro dias, geralmente não envolvendo um estado severo a ponto de causar prejuízos funcionais acentuados no âmbito familiar, social e ocupacional ou haver necessidade de internação, no qual o indivíduo apresenta-se melancólico e pessimista, além de poder exibir comportamentos e pensamentos lentificados, sensação de fadiga, queixas de ordem somática, desinteresse por atividades as quais habitualmente lhe dariam prazer, aumento ou redução do sono, baixa autoestima e ideação suicida (Suppes & Dennehy, 2009; Bristot, 2022).

Epidemiologicamente, estudos tendem a associar maior proporção de mulheres em tratamento para o TB, possivelmente, pela maior procura por tratamento. Evidencia-se, ainda, fatores como idade precedente aos 65 anos, apresentaram maior risco de desenvolver TB, assim como em indivíduos separados, divorciados ou viúvos quando comparados a casados ou nunca casados. Ademais, há associação, muitas vezes, ao baixo status socioeconômico, ao desemprego; todavia, indivíduos com desempenho escolar e quociente de inteligência (QI) mais alto no pré-mórbido apresentam risco de desenvolver a doença (Kapczinski & Quevedo, 2016). A média de idade no momento do aparecimento do transtorno é 25 anos, com frequência aumentada entre as mulheres. Entretanto, o transtorno é frequente na adolescência. Em muitos casos, as pessoas afetadas somente são diagnosticadas 10 anos após o início dos sintomas (Norris, 2021).

As principais terapêuticas direcionadas ao transtorno bipolar são centradas em intervenções farmacológicas e psicossociais para o controle dos episódios agudos e manutenção do quadro, em longo prazo. A terapia farmacológica contínua

se faz como uma condição essencial para melhor prognóstico, resultando na diminuição dos sintomas maníacos, frequência dos episódios agudos e da alternância do humor (Enes et al., 2020). Portanto, faz-se necessário investigar sobre o amplo campo do transtorno, a fim de serem relacionadas as etiologias, o perfil clínico e a terapêutica, assim como a falha.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão narrativa da literatura, que buscou evidenciar, por meio de análises empíricas e atuais, as principais etiologias do transtorno bipolar, assim como os desafios clínicos e terapêuticos de abordagem. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO Information Services, no mês de maio de 2022. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "bipolar disorder", "therapeutic approach", "etiology" and "treatment" em português: "transtorno bipolar", "abordagem terapêutica", "etiologia" e "tratamento".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos e livros originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2014 a 2022, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não abordassem critérios de inclusão, assim como os artigos que não passaram por processo de avaliação em pares. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as etapas de busca nas bases de dados selecionadas, leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto, leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 21 materiais para a revisão.

## 3. Resultados e Discussão

As bases biológicas do transtorno são complexas e multifatoriais. Diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de identificar genes, proteínas, modificações pós-traducionais, metabólitos e endofenótipos capazes de diferenciar pacientes e indivíduos saudáveis, e não há dúvidas de que um entendimento detalhado das bases biológicas do transtorno é o principal requisito para seu tratamento e manejo adequados (Dejong et al., 2018).

### 3.1 Etiologia do Transtorno Bipolar

Diante da acentuação epidemiológica dos transtornos de humor, estudos apontam inúmeras causas para o início dos episódios de transtorno bipolar (Di Florio et al., 2018). Em síntese, serão descritas as principais e mais evidentes.

#### 3.1.1 Alterações neuroquímicas

Muitos estudos sugerem que a dopamina tem papel fundamental no desenvolvimento de TB, visto seu aumento em pacientes durante episódios de mania (Dolman et al., 2016). Nesse contexto, a resolução dos sintomas já foi também associada a diminuição na neurotransmissão dopaminérgica, corroborando achados anteriores que sugerem estado hiperdopaminérgico nos episódios agudos de humor e a necessidade de revertê-lo com tratamento (Freitas et al., 2021). Níveis aumentados de glutamato + glutamina foram descritos em regiões do córtex pré-frontal de pacientes bipolares in vivo, sugerindo aumento da neurotransmissão glutamatérgica no transtorno (Imaz et al., 2019). De fato, medicamentos de ação antiglutamatérgica, como a lamotrigina, podem ser eficazes no tratamento do transtorno (Cepp, 2019; Bosaipo; et al., 2017).

Além disso, estudos também sugerem aumento do turnover de noradrenalina em áreas corticais e talâmicas de pacientes bipolares. Ainda, níveis reduzidos do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), principal metabólito da serotonina,

foram descritos em pacientes, especialmente naqueles apresentando impulsividade, agressão e tentativas de suicídio (Bristot, 2022).

### **3.1.2 Resiliência celular e plasticidade**

Alterações como redução da massa cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral e o alargamento dos ventrículos laterais, assim como possível relação dessas alterações com prejuízos cognitivos e funcionais, são vistas em pacientes bipolares (Kameg, 2021). A alteração da resiliência celular, definida como a habilidade das células de se adaptar e sobreviver ante diferentes estímulos de dano, parece atuar em conjunto. Já se demonstrou que pacientes com TB apresentam níveis diminuídos de N-acetil-aspartato no córtex pré-frontal e no hipocampo. Sugere-se que prejuízos em neuroplasticidade podem levar ao encolhimento de estruturas do cérebro de pacientes, devido à redução no número ou na complexidade das conexões neurais (Viana, 2020; Kapczinski & Quevedo, 2016).

### **3.1.3 Disfunção mitocondrial e estresse crônico**

Entre as principais alterações mitocondriais encontradas, destacam-se o metabolismo energético debilitado, níveis alterados de cálcio intracelular, alterações nos complexos da cadeia respiratória e regulação diferencial de genes associados com a mitocôndria, assim como alterações no formato e na distribuição dessas organelas (Khan et al., 2016). Tal evidência é reforçada quando se reflete a melhora na função mitocondrial com o uso de estabilizadores do humor e antidepressivos. Isso se deve, possivelmente, aos efeitos da exposição crônica ao estresse, o qual é, com frequência, associado com a fisiopatologia do TB. O eixo do estresse, comumente conhecido como eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHA) (Bosaipo; et al., 2017; Kapczinski & Quevedo, 2016).

### **3.1.4 Inflamação**

Diretamente relacionado ao estresse crônico, destacam-se as citocinas (proteínas responsáveis pela comunicação intercelular no sistema imune) como o principal fator de agravo na etiologia do TB. Essas moléculas podem atuar em processos neurais, como plasticidade sináptica, e, muitas vezes, também causar toxicidade e apoptose em neurônios e células da glia. Episódios de humor têm sido caracterizados como estados pró-inflamatórios, baseando-se em achados que mostram aumento nos níveis periféricos de citocinas pró-inflamatórias no TB (Larsen et al., 2017). Dados mais consistentes sugerem aumento nos níveis de interleucina (IL)-6 e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) durante a mania e a depressão. Recentemente, foram observadas, em pacientes bipolares crônicos comparados a indivíduos saudáveis, alterações nos níveis plasmáticos de algumas quimiocinas, um pequeno grupo de citocinas com poder de quimioatração e papel de ativar e atrair células do sistema imune (Kapczinski & Quevedo, 2016; Bavaresco, 2019).

## **3.2 Desafios Terapêuticos do Transtorno Bipolar**

A terapia para reversão e manutenção do quadro bipolar envolve tanto intervenções psicossociais utilizadas para tratar a depressão, quanto agentes farmacológicos. Os agentes antipsicóticos são direcionados aos neurotransmissores e à desregulação neuro-hormonal, enquanto certos anticonvulsivantes podem bloquear os receptores de dopamina e são antimaniacos potentes, conforme descrito pelo caráter etiológico. O padrão-ouro no tratamento da depressão bipolar é o lítio. Acredita-se que ele reduz a concentração de mioinositol intracelular e aumenta a difusão do cone de crescimento neuronal, em concentrações terapêuticas. O lítio comprovadamente inibe o acúmulo de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), além de modular negativamente os sistemas de segundos mensageiros associados aos receptores ligados ao cAMP. Antipsicóticos, lítio e alguns anticonvulsivantes podem estabilizar o humor, regulando o sono e o ritmo circadiano (Norris, 2021).

É visto que pacientes com doenças crônicas tendem a estabelecer uma maior relação com os medicamentos, permeada pela avaliação do custo-benefício, o que pode resultar em comportamentos mais ou menos aderentes. Além disso, pacientes tendem a se engajar mais em terapêuticas centradas no paciente, em vez das abordagens tradicionais pautadas em práticas tradicionais (Petkevicius et al., 2020). Ademais, vê-se que médicos tendem a subestimar a carga emocional do transtorno, o que impacta diretamente na adesão e que os motivos relatados por médicos e pacientes para a má adesão divergem, o que é reflexo de falhas na comunicação e confiança (Costa; et al., 2021).

A terapia cognitivo-comportamental, as estratégias psicoeducativas e as terapias familiares nas modalidades individual ou em grupo são elencadas como as que obtiveram melhores resultados segundo estudos com grupo controle. Geralmente, intervenções psicossociais buscam: elaborar os significados e crenças dos pacientes e/ou familiares em relação ao tratamento; resolver problemas; empoderar o paciente no processo de cuidado; ajudar os pacientes a identificarem e controlarem os sintomas; desenvolver estratégias de enfrentamento em relação a situações estressantes; estimular o suporte familiar e reduzir traumas e estigmas relacionados ao TB (Loretto et al., 2020). Ademais, suporte social depende, ainda da presença de cônjuge, composição familiar, existência de algum confidente e engajamento em atividades sociais, esquecendo-se da esfera relacional de como esses atores envolvidos ofertam o cuidado (Enes et al., 2020).

Outro desafio enfrentado no manejo do paciente bipolar é a refratariedade ao tratamento farmacológico. Nesse caso, é viável tratamento de resgate para evitar consequências adversas, sendo a hospitalização frequentemente necessária. Diversos tratamentos são classificados como de primeira, segunda e terceira linha ou não recomendado, e, como aliado terapêutico, a construção da árvore de decisões de faz pertinente (Kapczinski & Quevedo, 2016).

#### 4. Considerações Finais

Dessa maneira, vê-se que o transtorno bipolar possui etiologia multifatorial, complexa e ampla, enfatizando fatores relacionados a alterações neuroquímicas, resiliência celular e neuroplasticidade, desordens mitocondriais e estresse crônico e ao caráter inflamatório, diretamente relacionado aos fatores estressores. Há associação, também, ao baixo status socioeconômico e ao desemprego, mas tende a acometer, também, indivíduos com desempenho escolar e QI elevado. A média de idade no momento do aparecimento do transtorno, segundo a literatura, se dá aos 25 anos, assim como na adolescência, com frequência aumentada entre as mulheres. Diagnósticos tendem a ser tardios, seja pelo desconhecimento sobre o transtorno, seja pela falha comunicativa em busca de apoio.

Sabe-se, ainda, que, pela variedade de etiologias e perfis clínicos, a terapia de tratamento e controle do transtorno bipolar é pautada no uso de antidepressivos, reguladores de neurotransmissores, anticonvulsivantes, assim como manutenção a níveis adequados de lítio no organismo. Todavia, alguns fatores como a redução de amparo social e familiar, o descrédito à terapia farmacológica e o atendimento tradicionalista em saúde culminam na baixa adesão terapêutica, o que, por vezes, limita o tratamento e tende a agravar o quadro.

#### Referências

- American Psychiatric Association (2014). *DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. Edição: (5ª ed.) Artmed, 2014.
- Bavaresco, D. V. (2018). *Papel da inflamação no transtorno bipolar: avaliação de biomarcadores e eficácia de anti-inflamatório como terapia adjuvante*. Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma.
- Bosaipo, N. B., Borges, V. F., & Juruena, M. F. (2017). Transtorno Bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. *Medicina Ribeirão Preto*, 50 (1), 72-84.
- Bristot, G. (2022). *Biomarcadores periféricos e regulação transcricional nos transtornos psiquiátricos: vias moleculares associadas à psicopatologia no transtorno bipolar, transtorno depressivo maior e esquizofrenia*. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

- Cepp, F. B. C. (2019). *Desenvolvimento de um modelo de transtorno bipolar a partir de fatores ambientais*. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza.
- Costa, K. M. Q., Góes, R. M., & Morais, M. M. N. (2021). A influência dos aspectos subjetivos na adesão ao tratamento do transtorno bipolar: uma revisão sistemática. *J Bras Psiquiatr*, 70 (4), 330-337.
- Dejong, K., et al. (2018). Pregnancy in patients with bipolar disorder: Maternal and neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 21 (8).
- Di Florio, A., et al. (2018). Stratification of the risk of bipolar disorder recurrences in pregnancy and postpartum. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 213(3), 542–547.
- Dolman, C., et al. (2016). Women with bipolar disorder and pregnancy: factors influencing their decision-making. *BJPsych open*, 2(5), 294–300.
- Enes, C. L., et al. (2020). Predição da adesão ao tratamento e qualidade de vida de pacientes com transtorno bipolar. *Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro*, 10 (8).
- Freitas, M. S., et al. (2021). O transtorno bipolar: senso comum x a visão psicopatológica. *Research, Society and Development*, 10(12).
- Imaz, M. L., et al. (2019). Clinical Lactation Studies of Lithium: A Systematic Review. *Frontiers in pharmacology*, 10 (1).
- Kameg B. N. (2021). Bipolar disorder: Treatment strategies for women of childbearing age. *Perspectives in psychiatric care*, 57(3), 1244–1249.
- Kapczinski, F., & Quevedo, J. (2016). *Transtorno Bipolar*. Grupo A.
- Khan, S. J., et al. (2016). Bipolar Disorder in Pregnancy and Postpartum: Principles of Management. *Current psychiatry reports*, 18(2).
- Larsen, E. R., et al. (2017). Pregnancy and bipolar disorder: the risk of recurrence when discontinuing treatment with mood stabilisers: a systematic review. *Acta neuropsychiatrica*, 29(5), 259–266.
- Loretto, L., et al. (2020). Lithium Use During Pregnancy in a Patient With Bipolar Disorder and Multiple Sclerosis. *Clinical neuropharmacology*, 43(5), 158–161.
- Norris, T. L. (2021). *Porth - Fisiopatologia*. Grupo GEN.
- Petkevicius, G. A. M., et al. (2020). Perfil clínico – epidemiológico de pessoas com transtorno bipolar em internação psiquiátrica. *Research, Society and Development*, 9(9).
- Suppes, T., & Dennehy, E. B. (2009). *Transtorno Bipolar*. As Mais Recentes Estratégias de Avaliação e Tratamento. Artmed.
- Viana, W. T. (2020). *A neuroplasticidade em pacientes com transtorno afetivo bipolar*. Trabalho de Conclusão de Curso – Centro Universitário de Brasília, Graduação em Enfermagem, Brasília.