

Transtorno bipolar de início tardio: uma variedade orgânica do transtorno de humor?

Bipolar disorder with late onset: an organic variety of mood disorder?

Oswaldo P Almeida^a

^aEscola de Psiquiatria e Neurociências Clínicas e
Universidade da Austrália Ocidental

Resumo

Transtorno bipolar (TB) é comumente associado à fase final da adolescência ou idade adulta jovem, embora em uma proporção substancial dos pacientes a doença comece em fases mais tardias da vida. Os resultados de várias investigações clínicas sugerem que casos de transtorno bipolar com início tardio têm, mais freqüentemente, uma "causa orgânica" e que isso justificaria a subdivisão do transtorno bipolar entre "início precoce" e "início tardio". Este artigo revê a literatura sobre a hipótese orgânica do transtorno bipolar de início tardio e conclui que essa subdivisão é artificial e carece de suporte clínico e epidemiológico.

Descritores: Transtorno bipolar/etiologia; Transtorno do humor/complicação; Idoso

Abstract

Bipolar disorder (BD) is commonly associated with late adolescence or early adulthood, although a substantial proportion of patients develops the condition in later life. The results of early clinical investigations suggested that cases of bipolar disorder with onset in later life were more often associated with 'organic causes', and could potentially justify the distinction between early and late onset bipolar disorder. This paper reviews currently available evidence in support of the organic hypothesis for late onset bipolar disorder. It concludes that the split of bipolar disorder according to age at onset is artificial, and lacks clinical significance and epidemiological support.

Keywords: Bipolar disorder/etiology; Mood disorders/complications; Aged

Introdução

O transtorno bipolar (TB) é uma condição geralmente associada ao final da adolescência e ao início da vida adulta. O início dos sintomas situa-se, geralmente, entre os 18 e os 22 anos,¹⁻² ainda que uma proporção substancial de pacientes desenvolva o quadro mais adiante na vida.³ Almeida, Fenner,⁴ por exemplo, encontraram que 492 entre 6.182 pacientes com TB tiveram o início da doença aos 65 anos ou mais (8% de toda a amostra), confirmando que a mania pode surgir pela primeira vez na vida entre adultos mais velhos. Broadhead, Jacoby⁵ observaram que a distribuição da idade de início entre 35 adultos idosos hospitalizados com TB, que viviam em Londres, era bimodal, com um pico de início precoce e outro tardio, o que reforçou a especulação de que o TB de início tardio pode estar mais fortemente associado com "fatores orgânicos" do que os casos de início precoce.⁶ Este artigo revisa os dados disponíveis atualmente relativos à "hipótese orgânica" para TB com início em fases mais tardias da vida.

Mania e transtornos neuropsiquiátricos na velhice

1. Doença e acidente vascular-cerebral (AVC)

Tohen et al⁷ observaram que doenças neurológicas (com maior freqüência doença vascular-cerebral) tinham o dobro de freqüência entre 14 indivíduos com TB de início tardio do que 36 controles idosos com histórico antigo de TB. Sua revisão de prontuários também mostrou que os pacientes com TB de início tardio tinham maior probabilidade de terem falecido durante o período de seguimento de 3 a 10 anos do que os controles (odds ratio - OR=5,2, intervalo de confiança 95% - IC 95%=1,4-18,7). Os achados de um estudo de imagem transversal subsequente confirmaram que os acidentes cerebrais silenciosos são

observados mais freqüentemente entre indivíduos com TB de início tardio (13/20) do que entre adultos mais velhos com transtornos afetivos de início precoce (5/20), ainda que o papel patogênico das lesões vasculares não pudesse ser determinado.⁸

Mania também tem sido associada a AVCs, ainda que muito menos freqüentemente do que depressão (aproximadamente um caso de mania por cada 100 internações por AVC).⁹ Estudos iniciais nessa área mostraram que a apresentação clínica da mania após infarto cerebral é muito similar a um episódio maníaco típico¹⁰ e que os sintomas são mais prováveis de surgir em pacientes com lesões no hemisfério direito.¹¹ É interessante que Starkstein et al¹² encontraram que 11/12 de pacientes com mania pós-AVC somente tinham lesões corticais no lado direito, ao passo que os pacientes que tinham tido tanto mania como depressão tinham lesões limitadas às áreas subcorticais do hemisfério direito do cérebro.

Apesar desses achados interessantes, deve-se aceitar que as evidências atualmente disponíveis em apoio à hipótese vascular-cerebral da mania tardia são fracas e inteiramente baseadas em estudos correlacionais pequenos. É de se ressaltar que a incidência da mania entre os idosos permanece notavelmente baixa, ainda que a prevalência de doença vascular-cerebral aumente exponencialmente com o avanço da idade.¹³

2. Demência

A demência está associada a um conjunto de distúrbios comportamentais que incluem sintomas que se sobrepõem às características típicas da mania: irritabilidade, desinibição, distratibilidade, humor jocoso e, ocasionalmente, expansivo. Aproximadamente 15% dos pacientes com doença de Alzheimer (DA), de moderada a grave, avaliados pelo Memory Clinics, apresentaram sintomas de euforia, ainda que esses sejam tipicamente

suaves e não estressantes para os cuidadores.⁴ Desinibição (24% no período de um mês), agressão (54%), irritabilidade (47%) e distúrbio de comportamento motor (56%) são mais freqüentes e também mais perturbadores para os cuidadores.¹⁴ Em amostras representativas da comunidade, relatou-se que a prevalência de um mês da mania foi de 3,5%.¹⁵

A demência fronto-temporal (DFT) é outra condição neurodegenerativa tipicamente associada aos sintomas e comportamentos assemelhados à mania. Estudos transversais têm mostrado que desinibição e euforia são mais freqüentes entre pacientes com DFT (68% e 36% respectivamente) do que com DA (23% e 7%),¹⁶ e que irritabilidade e agitação são também comuns.¹⁶⁻¹⁷ De fato, sintomas como agitação psicomotora e comportamento agressivo têm sido associados com patologia fronto-temporal não somente em pacientes com DFT, mas também com DA.¹⁸ Por exemplo, Tekin et al¹⁹ encontraram que a agitação esteve significativamente correlacionada com o número de emaranhados neurofibrilares no córtex orbitofrontal de pacientes com DA.

O diagnóstico de uma síndrome demencial tem sido também associado a um risco aumentado de episódios maníacos no acompanhamento. Nilsson et al²⁰ utilizaram o Registro Psiquiátrico Central e o Registro Hospitalar Nacional da Dinamarca para investigar a chance de 28.594 indivíduos com demência, 108.152 com osteoartrite e 90.948 com diabetes mellitus desenvolverem um transtorno afetivo durante um período de acompanhamento de até 21 anos. Eles encontraram que adultos com idade avançada e demência tinham 9,9 (IC 95%=4,2-23,2) vezes mais probabilidade de desenvolverem mania nos seis meses iniciais de acompanhamento, e 21,1 (IC 95%=4,2-105,3) e 6,9 (IC 95%=4,6-10,5) mais probabilidade do que os controles de receberem diagnóstico de mania após 6-12 meses e 12 ou mais meses, respectivamente. Concluíram que, uma vez estabelecido o diagnóstico de demência, os pacientes permanecem com maior risco de experimentarem um episódio afetivo (incluindo depressão e mania) durante o restante de suas vidas.

Demência vascular, doença de Huntington, hidrocefalia de pressão normal e doenças priônicas têm sido associadas também à mania.³ No entanto, não há evidências conclusivas de que os sintomas associados a essas condições sejam atribuíveis equivocadamente a um episódio maníaco primário.

3. Outros transtornos neurológicos

Lesão cerebral, epilepsia, tumores cerebrais, encefalite e várias formas de infecção cerebral têm sido associados a episódios maníacos.³ Os efeitos de lesões cerebrais traumáticas no humor foram revistos por Starkstein, Robinson,²¹ que salientaram que aproximadamente 10% dos sobreviventes de lesões cerebrais fechadas preencheram os critérios para diagnóstico de mania durante os 12 meses subseqüentes, e argumentaram que os sintomas maníacos são mais prováveis de surgir entre pacientes com lesões orbitofrontais, temporo-basais e diencefálicas. É de se notar que um estudo do Registro de Casos na Dinamarca, recentemente publicado, encontrou que seus 10.242 pacientes com TB tinham 55% (IC 95%=36%-77%) mais possibilidades do que os 102.420 controles emparelhados de terem um contato médico por lesão cerebral durante os cinco anos anteriores ao diagnóstico,²² reforçando a visão de que a lesão cerebral pode estar associada ao início dos sintomas maníacos.

Tumores cerebrais também podem estar associados a um conjunto de sintomas neuropsiquiátricos, incluindo mania. Filley, Kleinschmidt-DeMasters²³ argumentaram, em sua revisão sobre o assunto, que neoplasias do lobo frontal estão mais freqüentemente associadas à apatia, ao passo que os sintomas de mania são mais prováveis de surgirem entre pacientes com tumores temporo-basal. No entanto, as informações sobre esse

tópico permanecem esparsas e limitadas a poucos relatos de casos e pequenas séries de casos.

A epilepsia é outra condição neurológica que tem sido associada à mania. Almeida²⁴ relatou que 1/29 de pacientes ambulatoriais consecutivos com epilepsia preencheram os critérios diagnósticos para mania (idade média=66 anos). Relatos de caso também têm sugerido que convulsões parciais complexas podem originar sintomas maníacos entre adultos com idade mais avançada,²⁵ mas, novamente, não há evidência substancial para apoiar tal hipótese.

Várias infecções do sistema nervoso central têm sido associadas com sintomas de mania. Por exemplo, Forlenza et al²⁶ relataram que 1/38 pacientes entre 18 e 60 anos com neurocisticercose, que foram avaliados consecutivamente em um ambulatório de neurologia, preencheram critérios para o diagnóstico de mania de acordo com o Research Diagnostic Criteria (RDC). A freqüência de mania foi muito maior no grupo de pacientes investigados por Tavares Jr²⁷ - ele identificou 13 casos de mania em seu estudo retrospectivo sobre 25 pacientes com neurocisticercose, ainda que sua amostra tenha sido especificamente selecionada para incluir pacientes com transtornos neurocomportamentais. Paresia geral, que é hoje uma forma extremamente rara de neurosífilis, está tipicamente associada a humor grandioso ou expansivo em adultos entre 30 e 50 anos.²⁸ Outras infecções do sistema nervoso central, tais como herpes simples, HIV, toxoplasmose e meningite criptocócica também têm sido relatadas em associação a sintomas de mania,²⁹ mas esses são relativamente incomuns entre os idosos.

Outras condições associadas à mania entre os idosos

A lista das condições que poderiam levar ao desenvolvimento de sintomas maníacos nas fases mais tardias da vida é longa,³ mas provavelmente não confiável. O viés de publicação provavelmente tem contribuído para o relato de causas secundárias espúrias de mania, tais como deficiência de vitamina B12, que é comum entre os idosos com 70 anos ou mais (aproximadamente 10% nas amostras representativas da comunidade)³⁰ e é provável que sua associação com mania descrita em relatos de caso tenha surgido por casualidade. Outras condições menos comuns, tais como hipertireoidismo e síndrome de Cushing também têm sido associadas a sintomas maníacos. Kelly³¹ relatou que 3% de uma série de 209 pacientes com síndrome de Cushing apresentaram-se com mania ou hipomania, ao passo que Oomen et al³² encontraram que aproximadamente 1/3 dos pacientes internados em três hospitais psiquiátricos com diagnóstico de mania mostraram sinais laboratoriais de hipertireoidismo. Relatos de caso também têm sugerido que o hipertireoidismo pode levar a apresentações clínicas consistentes com o diagnóstico de TB entre os idosos,³³ mas dados substanciais em apoio a tal associação não estão atualmente disponíveis.

Várias medicações têm sido relatadas como causas potenciais de mania entre adultos jovens e com idade mais avançada. O uso de corticosteróides, particularmente quando utilizados em doses elevadas, está associado ao desenvolvimento de sintomas hipomaníacos ou maníacos em aproximadamente 1/4 dos pacientes.³⁴ No entanto, parece improvável que a mania associada ao uso de corticosteróide fosse incorretamente atribuída ao TB, já que existe uma relação estreita entre a introdução da medicação e o desenvolvimento de sintomas (3-5 dias). O uso de agentes estimulantes, tais como anfetaminas e cocaína, é também amplamente aceito como causa potencial de mania, mas as informações sobre esse assunto estão compreensivelmente limitadas aos relatos de caso e pequenas séries de casos, a maioria em adultos jovens e não em indivíduos com idade mais avançada. Entre a população idosa, uma causa potencialmente impor-

tante de mania secundária é o uso de antidepressivos. O consumo de antidepressivos, particularmente ISRS, aumentou dramaticamente ao longo da última década³⁵ e, se induziu sintomas maníacos, seria esperado observar-se um aumento significativo no número de casos diagnosticados com TB. Esse não parece ter sido o caso. Em uma recente revisão sobre esse tópico, Chun, Dunner³⁶ observaram que a proporção de pessoas que desenvolveram mania em ensaios randomizados abertos não excede o índice esperado de diagnósticos equivocados de TB como depressão unipolar. Concluíram que os pacientes que experimentam mania ou hipomania em associação com tratamento antidepressivo têm probabilidade de terem TB real e não mania induzida por antidepressivo.

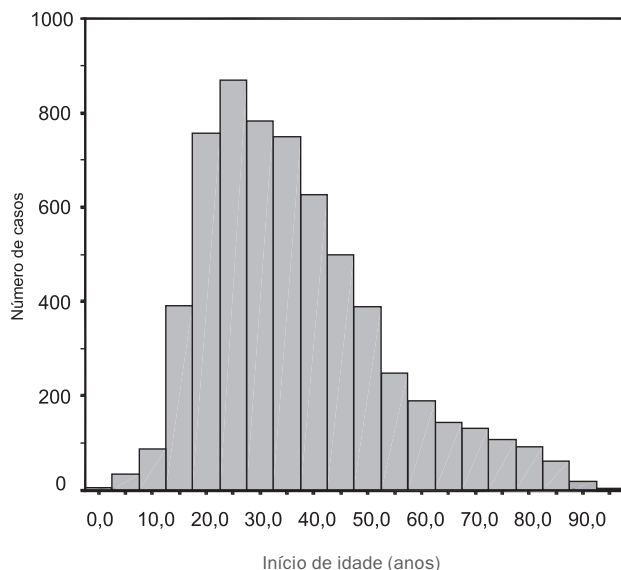


Figura 1 - Distribuição da freqüência de casos de transtorno bipolar na Austrália Ocidental de acordo com a sua idade de início (modificada por Almeida e Fenner, 2002)

Comentários

A "hipótese orgânica" de TB de início tardio implica que uma grande proporção de adultos que experimentam seu primeiro episódio grave de mania ou hipomania quando idosos possuem, de fato, uma forma "secundária" de transtorno de humor. Se tal hipótese é verdadeira, deveria se esperar observar um aumento no número de idosos com TB, na medida em que a freqüência de condições neurodegenerativas, doença vascular-cerebral, câncer e uso de medicamentos cresce abruptamente entre as pessoas acima de 70 e 80 anos. Avaliamos recentemente a idade de início de toda a população de pacientes com TB em contato com serviços de saúde da Austrália Ocidental entre 1980 e 1998.⁴ Não encontramos evidências de uma distribuição bimodal da idade de início da doença nessa população, como tinha sido descrito por Broadhead, Jacoby⁵ (Figura). Certamente, esse achado poderia ser potencialmente explicado pelo fato de que esses pacientes poderiam ter sido corretamente diagnosticados como sofrendo de um transtorno mental orgânico e não de TB. No entanto, a freqüência de pacientes que receberam diagnóstico de transtorno mental orgânico durante o período de estudo foi muito baixa (0,8%) e não poderia explicar adequadamente os achados do estudo.

O transtorno bipolar é uma doença mental relativamente incomum, que afeta aproximadamente 0,4% da população, em um período de 19 anos.⁴ Os sintomas surgem tipicamente nas pessoas entre os 20 e os 30 anos, mas o início da doença certamente não está limitado ao início da idade adulta. Apesar de que

se pensa que um conjunto de condições médicas e drogas incrementa o risco de mania, sua presença não pode explicar de forma adequada a proporção relativamente grande de casos de TB com início em etapas avançadas da vida. É boa prática clínica investigar a presença de fatores potencialmente modificáveis entre os pacientes que se apresentam com o primeiro episódio de mania de suas vidas, ainda que não haja razão para limitar tal enfoque aos adultos com idade mais avançada, já que a mania secundária pode afetar potencialmente qualquer grupo etário. Parece, portanto, injustificável utilizar a potencial (e infreqüente) "base orgânica" de alguns casos de TB para separar pacientes entre um grupo de início precoce e outro tardio. Tal divisão é artificial e carece de significado clínico e sustentação epidemiológica.

Referências

- Burke KC, Burke JD, Regier DA, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(6):511-8.
- Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*. 1997;27(5):1079-89.
- Van Gerpen MW, Johnson JE, Winstead DK. Mania in the geriatric population: a review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1999;7(3):188-202. Comment in: *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9(2):180.
- Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. *Int Psychogeriatr*. 2002;14(3):311-22.
- Broadhead J, Jacoby R. Mania in old age: a first prospective study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1990;5(3):215-22.
- Shulman K, Post F. Bipolar affective disorder in old age. *Br J Psychiatry*. 1980;136:26-32.
- Tohen M, Shulman KI, Satlin A. First-episode mania in late-life. *Am J Psychiatry*. 1994;151(1):130-2.
- Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. *Stroke*. 1995;26(6):946-9.
- Robinson RG, Boston JD, Starkstein SE, Price TR. Comparison of mania with depression after brain injury: causal factors. *Am J Psychiatry*. 1988;145(2):172-8.
- Starkstein SE, Pearlson GD, Boston J, Robinson, RG. Mania after brain injury: a controlled study of causative factors. *Arch Neurol*. 1987;44(10):1069-73.
- Cummings JL, Mendez MF. Secondary mania with focal cerebrovascular lesions. *Am J Psychiatry*. 1984;141(9):1084-7.
- Starkstein SE, Fedoroff JP, Berthier MD, Robinson RG. Manic depressive and pure manic states after brain lesions. *Biol Psychiatry*. 1991;29(2):149-58.
- De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, Van Gijn J, et al. A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. *Ann Neurol*. 1999;46(6):827-33.
- Hart DJ, Craig D, Compton SA, Critchlow S, Kerrigan BM, McIlroy SP, et al. A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(11):1037-42.
- Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. I. Disorders of thought content. *Br J Psychiatry*. 1990;157:72-6, 92-4.
- Levy ML, Miller BL, Cummings JL, Fairbanks LA, Graig A. Alzheimer disease and frontotemporal dementias: behavioral distinctions. *Arch Neurol*. 1996;53(7):687-90. Comment in: *Arch Neurol*. 1997;54(4):350.
- Bathgate D, Snowden JS, Varma A, Blackshaw A, Neary D. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand*. 2001;103(6):367-78.
- Senanarong V, Cummings JL, Fairbanks L, Mega M, Masterman DM, O'Connor SM, et al. Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(1-2):14-20.
- Tekin S, Mega MS, Masterman DM, Chow T, Garakian J, Vinters HV,

- et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2001;49(3):355-61.
20. Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. Enduring increased risk of developing depression and mania with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(1):40-4.
21. Starkstein SE, Robinson RG. Mechanism of disinhibition after brain lesions. *J Nerv Ment Dis*. 1997;185(2):108-14.
22. Mortensen PB, Mors O, Frydenberg M, Ewald H. Head injury as a risk factor for bipolar affective disorder. *J Affect Disord*. 2003;76(1-3):79-83.
23. Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Neurobehavioral presentations of brain neoplasms. *West J Med*. 1995;163:19-25.
24. Almeida OP. Psychiatric morbidity in elderly epileptics. *Psychiatry online Brazil [periódico na Internet]* 1997;[citado 2004 Set 1], (2): [cerca de 3 telas]. Disponível em : <http://www.priory.com/psych/epilepsy.htm>.
25. Pascualy M, Tsuang D, Shores M, Agustin C, Krause E, Spain W, et al. Frontal-complex partial status epilepticus misdiagnosed as bipolar affective disorder in a 75-year old man. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1997;10(4):158-60.
26. Forlenza OV, Vieira Filho AH, Nobrega JP, dos Ramos Machado L, de Barros NG, de Camargo CHP, et al. Psychiatric manifestation of neurocysticercosis: a study of 38 patients from a neurology clinic in Brazil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(6):612-6.
27. Tavares Jr AR. Aspectos neuropsiquiátricos da neurocisticercose humana [tese]. São Paulo (SP): Escola Paulista de Medicina; 1994.
28. Lishman WA. *Organic psychiatry: the psychological consequences of cerebral disorder*. 3rd ed. Oxford (UK): Blackwell Science; 1998.
29. Hinze-Selch D. Infection, treatment and immune response in patients with bipolar disorder versus patients with major depression, schizophrenia or healthy controls. *Bipolar Disord*. 2002;4(Suppl. 1):81-3.
30. Flicker L, Vasikaran S, Thomas J, Acres J, Norman P, Jamrozik K, et al. Homocysteine and vitamin levels in older people in Perth. *Med J Aust*. 2004;180(10):539-40.
31. Kelly WF. Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *QJM*. 1996;89(7):543-51.
32. Oomen APC, Schipperijn AJ, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol*. (Oxf) 1996;45(2):215-23.
33. Nath J, Sagar R. Late onset bipolar disorder due to hyperthyroidism. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104(1):72-5; discussion p.74-5.
34. Brown ES, Khan DA, Nejtck VA. The psychiatric side effects of corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(6 Pt 1):495-503.
35. Hall WD, Mant A, Mitchell PB, Rendle VA, Hickie IB, McManus P. Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis. *BMJ*. 2003;326(7397):1008-12. Comment in: *BMJ*. 2003;327(7409):288-9; author reply p.289.
36. Chun BJ, Dunner DL. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar Disord*. 2004;6(1):32-42.

Correspondência

Oswaldo P Almeida
School of Psychiatry and Clinical Neurosciences,
University of Western Australia
Mail Point 573 (Ainslie House, Royal Perth Hospital), 35
Stirling Highway, Crawley, Perth
WA 6009, Australia
Email: osvalm@cyllene.uwa.edu.au
