



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS
CURSO DE MEDICINA**

PEDRO PAULO DIAS SOARES

**EVOLUÇÃO DO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR PARA A DEMÊNCIA:
IMPACTO DO TEMPO DE DOENÇA BIPOLAR, DO TIPO E DO NÚMERO DE
CRISES E DO TRATAMENTO**

**ANÁPOLIS-GOIÁS
JUNHO 2016**

PEDRO PAULO DIAS SOARES

**EVOLUÇÃO DO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR PARA A DEMÊNCIA:
IMPACTO DO TEMPO DE DOENÇA BIPOLAR, DO TIPO E DO NÚMERO DE
CRISES E DO TRATAMENTO**

Trabalho de Curso apresentado como parte de exigência para a graduação no Curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis- UniEVANGÉLICA.

Orientador: Professor Ms. George Martins Ney da Silva Júnior

Coorientadora: Professora Dra. Karla Cristina Naves de Carvalho.

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo analisar as relações entre as variáveis do Transtorno Afetivo Bipolar e seu desfecho nas Síndromes Demenciais. A Metodologia consistiu no levantamento de dados sobre o tratamento da doença bipolar e síndrome demencial, o impacto do lítio no tratamento, a relação entre tempo de doença bipolar, o número e o tipo das crises e a evolução para o desfecho demencial. Os resultados são: a demência predominante na amostra global é a demência corticobasal, 46,9%. O Lítio é o terceiro principal medicamento usado na estabilização de humor, sendo usado por 8,5% da amostra, ou 24,4% das pessoas que usavam alguma medicação. O efeito do lítio não é significativamente distinto do efeito dos demais medicamentos em melhorar o estado do paciente. Foi verificado que a melhora do paciente não está associada ao total de crises. Entre os que apresentavam predominantemente mania, somente 33,3% apresentaram alguma melhora, proporção significativamente menor do que a proporção de melhora dos que não tinham mania, 77,9%. Conclui-se que o uso do lítio não apresentou superioridade em relação aos demais estabilizadores de humor durante o tratamento do paciente com demência e transtorno de humor. No presente estudo não ficou evidenciado uma conexão de proporcionalidade entre número de crises da doença bipolar e pior prognóstico demencial. O paciente bipolar com prevalência de crises de mania tem pior recuperação no tratamento demencial que os demais. Ou seja, a variável “tipo de crise” influenciou mais que a variável “duração das crises” ou “quantidade de crises”.

Palavras-chave: Doença Bipolar; Demência; Mania; Lítio

ABSTRACT

The present study aimed to analyze the relationship between the variables of Bipolar Affective Disorder and its Outcome in Demential Syndromes. The methodology consisted of a survey of data on the treatment of bipolar disorder and the syndrome, the impact of lithium on treatment, the relation between time of bipolar disease, number and type of crisis and the evolution to demential outcome. The results are: a predominant dementia in the global sample is corticobasal dementia, 46.9%. Lithium is the main responsible for stabilizing mood, being used by 8.5% of the sample, or 24.4% of people who used some medication. The effect of lithium is not significant in relation to the drug effect in improving the patient's condition. It was verified that the improvement of the patient is not associated with total seizures. Among those who presented predominantly mania, only 33.3% had some improvement, a significant proportion lower than the proportion of improvement that had no mania, 77.9%. It concludes that the use of lithium is not superior to the other mood stabilizers during the treatment of adolescence with dementia and mood disorder. In the present study, there was no evidence of a baseline connection between bipolar disorder and worse demential prognosis. The bipolar patient comedy of manic crisis has worse recovery in the demential treatment than the others. That is, a "crisis type" variable influenced more than a variable "duration of crises" or "number of crises".

Keywords: Bipolar disease. Dementia. Mania. Lithium

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	7
2.REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1.TRANSTORNO BIPOLAR E DEMÊNCIA.....	10
2.2.DIVISÃO PSICOPATOLÓGICA DO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR.....	11
2.3.TRATAMENTO DO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR E DEMÊNCIA.....	12
2.4. TIPOS DE DEMÊNCIA DOS PACIENTES COM TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR.....	13
3.OBJETIVOS.....	16
4. METODOLOGIA.....	17
5.RESULTADOS.....	20
5.1. PERFIL SOCIAL.....	20
5.2. ASSOCIAÇÃO ENTRE TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR E DEMÊNCIA..	21
5.3.TRATAMENTO.....	35
6.DISSCUSSÃO.....	48
7.CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICE.....	52
ANEXO.....	56

1. INTRODUÇÃO

Analisar as relações entre transtorno afetivo bipolar e o processo demencial podem aprofundar a compreensão de ambas nosologias, bem como as relações intrincadas que geram vínculo causal entre ambas.

É fundamental discutir uma doença psiquiátrica (transtorno afetivo bipolar), que, se subtratada ou não tratada pode apresentar desfecho demencial. Por fim, discutir isso exige avaliar as formas de tratamento, os tipos fisiopatológicos da doença bipolar, bem como a eficácia do lítio, em comparação aos demais estabilizadores.

A discussão sobre o transtorno afetivo bipolar no desenvolvimento da demência é importante, passando também pela discussão sobre a prevenção de suicídio, custos e aceleração do envelhecimento. Por isso é fundamental explorar como o Transtorno Bipolar e o processo demencial se relacionam, prevenindo o desfecho demencial no Transtorno Afetivo Bipolar.

Nos estudos relacionando transtorno afetivo bipolar e demência, o fator aceleração do envelhecimento pela doença bipolar vem apresentando predominância. Mas a forma como a aceleração do envelhecimento ocorre depende da exploração de diversas variáveis: fisiopatológicas, clínicas, diagnósticas e formas de tratamento.

O transtorno bipolar influencia o desfecho demencial pelo tempo de doença propriamente apenas ou pelo número de crises que o pacientes bipolar apresenta antes do diagnóstico de demência, ou nenhuma dessa variáveis afetam sobremaneira a evolução do paciente com doença bipolar que é diagnosticado com demência? Se a as crises realmente influenciam, quais são os tipos de crise no pacientes bipolar realmente mais relevantes: crises de mania, crises de depressão, bipolares ou ciclotímicos? O número de crises tem qual impacto no paciente bipolar que evoluiu para demência? A forma de tratamento do paciente bipolar interfere no desfecho demencial?

Procuramos avaliar a influência do tempo comparando os pacientes entre si com relação ao tempo que são portadores do diagnóstico de transtorno afetivo bipolar. Com relação ao quesito número de crises e tipos de transtorno afetivo bipolar, realizou-se análise estatística comparando a prevalência dos tipos de crises e números com o estado de melhora do paciente. Dessa forma foi possível visualizar no estudo qual tipo de doença bipolar que mais impede a melhora no desfecho demencial e qual tipo bipolar mais acompanhado de melhora.

O estudo sobre os tipos de transtorno afetivo bipolar apresenta os dados estatísticos mais relevantes deste trabalho. Na literatura, vimos pacientes com transtorno afetivo bipolar e prevalência de depressão geralmente evoluírem para o desfecho demencial, mas nesse estudo encontramos uma significativa influência negativa dos pacientes com transtorno afetivo bipolar e predomínio de crises de mania no desfecho demencial.

Da mesma forma, o tratamento do transtorno afetivo bipolar ganha realce pela sintomatologia intrínseca, mas também pelo desfecho demencial e a literatura aborda a avaliação de alguns fármacos estabilizadores de humor como preventivos da evolução para o processo demencial, fazendo especial destaque para o lítio. Entretanto, analisar o impacto do lítio exige avaliar quais são os principais fármacos utilizados pelos pacientes com transtorno afetivo bipolar e demência. Ademais, é fundamental avaliar a melhora sintomática provocada por cada fármaco.

É importante destacar que o estudo da melhora de cada fármaco sempre está vinculado aos sintomas prevalentes no paciente com determinado tipo de transtorno bipolar e tipo de demência, portanto o resultado melhora sempre se vincula à correção positiva desses sintomas específicos.

O estudo estatístico do tratamento foi importante porque é consolidado na literatura o efeito preventivo e neuroprotetor do lítio, gerando a dúvida se o uso do lítio neste estudo teria apresentado ou não uma eficácia positiva no tratamento do paciente com transtorno afetivo bipolar que evoluiu para demência. Por isso foi feita sua comparação com relação aos demais

fármacos, tanto com relação à prevalência de uso quanto ao significado estatístico da melhora gerada.

Importante salientar que foi necessário fazer um movimento inverso, ou seja, avaliar quais tipos de demência predominantemente o paciente com transtorno afetivo bipolar apresenta. Embora nesse trabalho não tenha sido comparado estatisticamente o impacto das duas fisiopatologias, o banco de dados analisado permitiu visualizar estatisticamente os tipos demenciais e prevalência de cada um.

Outro aspecto importante sobre a questão demencial, foi analisar se cada tipo de transtorno bipolar influía mais ou menos no desfecho demencial. Também se fez o contrário, pois foi analisado qual demência prevaleceu entre os pacientes com transtorno de humor separadamente, buscando não somente analisar uma prevalência geral, mas também se cada tipo demencial recebia maior ou menor prevalência em razão do paciente apresentar transtorno bipolar.

O Banco de dados explorado neste trabalho apresenta 130 pacientes, todos apresentando transtorno afetivo bipolar, diferentes tipos, e demência, tipos distintos. Realizou-se uma exploração retrospectiva e transversal e a população referido, segundo outros estudos, é rara nos países em desenvolvimento como o Brasil.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. TRANSTORNO BIPOLAR E DEMÊNCIA

Os transtornos bipolares caracterizam-se pelo seu caráter fásico, episódico e crônico, sendo esse último aspecto semelhante a outros transtornos mentais. Esses episódios ocorrem de forma delimitada no tempo, com períodos de remissão, ficando o paciente eutímico e com as alterações psicopatológicas mínimas ou ausentes (AZORIN *et al.*, 2012).

Os subtipos clássicos de transtorno bipolar na literatura psiquiátrica são: o Transtorno Bipolar tipo I, com episódios depressivos leves a graves, intercalados com fases de normalidade e fases maníacas bem caracterizadas e o Transtorno Bipolar Tipo II, com episódios depressivos leves a graves, intercalados com períodos de normalidade e seguidos de fases hipomaníacas (AKISKAL; PINTO, 1999).

O transtorno bipolar é ainda uma das doenças de tratamento mais complexo em toda medicina e pode ser considerado resistente nos pacientes que apresentam dificuldades de atingir a recuperação. Apenas mediante uma investigação psiquiátrica e clínica minuciosa no intuito de se identificarem comorbidades é que se poderia explicar melhor a situação de resistência (CAIXETA, 2006b).

Nas demências, por sua vez, ocorre um empobrecimento e uma depauperação progressiva de todos os processos psíquicos, principalmente cognitivos mas também afetivos. A perda da memória, nos casos mais típicos, como na Demência de Alzheimer (DA) concentra-se principalmente na memória recente, de fixação. Verifica-se também progressivo desleixo com higiene pessoal, vestimenta, alimentação, atividades fisiológicas e de toalete (DALGALARRONDO, 2008).

Pode haver predileção, no caso de demências que surgem depois de anos de evolução de transtorno bipolar, por formas menos típicas de demência, chamadas Demência tipo não-Alzheimer, com manifestações comportamentais predominando, pelo menos nas fases iniciais

do processo demencial, como é o caso da Degeneração Lobar Fronto-Temporal (CAIXETA, 2016).

Nas síndromes demenciais os aspectos clínicos são os mais relevantes: perda de memória, perda de múltiplas funções cognitivas, alterações das funções executivas, alterações da personalidade, curso insidioso e progressivo, presença de alterações difusas no tecido cerebral, nível de consciência normal e sintomas psiquiátricos associados (idéias paranoides, depressão, ansiedade, alucinações, delírios e heteroagressividade (KESSING; NILSSON, 2003).

O diagnóstico diferencial das demências inclui a pseudodemência causada pelo transtorno depressivo, o *delirium* e o retardo mental. As causas etiológicas mais frequentes em demência são: Doença de Alzheimer, Demência Vascular, Demência por corpos de Lewy, Demência subcortical, Demências frontotemporais e as Demências Mistas (síndromes psico-orgânicas focais ou localizadas: síndrome amnéstica, síndromes frontais, síndromes temporais e síndromes parietais (NG, B *et al.*, 2008).

As causas mais comuns de demência em indivíduos com idade superior a 65 anos são (1) doença de Alzheimer (2) demência vascular e (3) demência vascular e do tipo Alzheimer. Outras doenças que respondem por cerca 10% do total incluem demência com corpos de Lewy; doenças de Pick; demências frontotemporais; hidrocefalia de pressão normal; demência alcoólica; demência infecciosa e doença de Parkinson (CAIXETA, 2008)

O tratamento dos quadros demenciais abrange o manejo do declínio cognitivo e dos sintomas neuropsiquiátricos (comportamentais). Estudos sugerem que mais da metade dos pacientes com demência apresenta dois sintomas comportamentais, tornando necessária uma avaliação cuidadosa dos fármacos utilizados e do sistema enzimático envolvido em seu metabolismo para evitar interações medicamentosas e intoxicação (CAIXETA, 2010)

Os idosos com transtorno bipolar são classificados em duas categorias. A primeira, denominada de transtorno bipolar de início tardio, é caracterizada pela presença do primeiro episódio somente após os 50 anos. Na outra categoria, o transtorno bipolar precoce é definido pela presença do primeiro episódio antes dos 50 anos, sendo as duas situações bem distintas e importantes (CAIXETA *et al.*, 2016).

A tese de que um melhor controle do transtorno bipolar, por meio de estabilizadores de humor reduz ou torna mais lento o desenvolvimento das demências tem procedência, tanto que outros estudiosos demonstraram um efeito profilático do lítio na função executiva da cognição (CAIXETA *et al.*, 2016).

Os Transtornos de Humor são correlacionados a alterações cognitivas desde tempos remotos na medicina. Embora sem distinção entre os conceitos, pois naquela época só se utilizava o conceito de Melancolia, mas os déficits cognitivos já eram descritos como parte desse quadro por Hipócrates. Em seguida, novos conceitos a partir do início do século XX - como o de demência, na forma como é entendida hoje, em separado do conceito de Doença Bipolar permitiram correlacionar de modo mais claro sintomas cognitivos com quadros afetivos (CAIXETA, 2012).

Ainda segundo o pesquisador referido em seguida, as pesquisas de Alexopoulos (1993) levaram à noção de demência reversível nas depressões tardias e levantaram muitas questões sobre a natureza da relação entre Transtornos de Humor e demência. A dificuldade de identificação de Depressão quando comórbida em diversos trabalhos sustentam a possibilidade de uma fisiopatologia subjacente comum para Depressão e Demência Vascular, embora ainda com muitos pontos controversos sobre o assunto (SILVA JR., 2015).

Alguns propõem o conceito de um “espectro depressão-demência” ou mesmo de um “espectro demência da doença de Alzheimer-depressão” (SILVA JR., 2015). Por outro lado, ainda há muitos achados divergentes e poucas pesquisas no que concerne às relações entre o Transtorno Bipolar, com suas várias formas clínicas, e os diferentes tipos de demência (CAIXETA, 2006a).

2.2. DIVISÃO PSICOPATOLÓGICA DO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR

A doença bipolar tem sido associada com declínio cognitivo e alguns estudos que investigaram o risco de demência e morte em idosos com transtorno bipolar concluíram que a doença bipolar na idade senil está associada com o aumento do risco de demência (designado como maior comprometimento neurocognitivo no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta edição) e morte prematura (VALIENGO *et al*, 2016). O transtorno bipolar é uma doença psiquiátrica crônica caracterizada por flutuação no estado de humor, com um curso recidivante e remitente (RUBINO *et al*, 2017).

Pode haver predileção, no caso de demências que surgem depois de anos de evolução de transtorno bipolar, por formas menos típicas de demência, com manifestações comportamentais predominando, pelo menos nas fases iniciais do processo demencial, como é o caso da Degeneração Lobar Fronto-Temporal (PAPAZACHARIAS *et al*, 2017).

O Transtorno Bipolar, em termos de psicopatologia pode ser dividido hipoteticamente em dois grandes grupos: o dos pacientes que evoluem “sem” perdas cognitivas e o daqueles “com” perdas cognitivas. Nesse último, a perda cognitiva pode associar-se à evolução final para demência de pelo menos três maneiras. Num primeiro subgrupo estariam os pacientes com aumento de fatores de risco devido às alterações comportamentais que compõem o quadro clínico do transtorno bipolar; num segundo subgrupo estariam os pacientes cuja associação se daria por acaso entre duas doenças distintas; e num terceiro subgrupo estariam os pacientes em que o transtorno bipolar levaria ao desgaste de circuitos cerebrais e da reserva cognitiva por alguma forma de neurotoxicidade que lhe seria intrínseca: a Demência Vesânica (SILVA JR., 2015).

No segundo subgrupo estariam os pacientes cuja associação se daria por acaso entre duas doenças distintas. Embora essa possibilidade sempre exista, parece haver uma chance maior de demência entre portadores de TB do que seria suportado pela associação casual, já que o risco de demência aumenta à ordem de 6% a 13% a cada episódio agudo do transtorno bipolar. No terceiro subgrupo os pacientes representariam o fenótipo clínico de uma

neurodegeneração induzida pela fisiopatologia do transtorno bipolar, ou seja, uma forma própria de demência que lhe seria intrínseca, a Demência Vesânica, como a chamavam muitos psiquiatras pré-kraepelianos e que historicamente chegou a ser considerada uma fase na história natural do Transtorno Bipolar, quando pouco havia a se oferecer como tratamento específico para o transtorno bipolar (SILVA JR., 2015).

2.3. TRATAMENTO DO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR E DEMÊNCIA

A doença bipolar tem sido associada com declínio cognitivo, tendo sido pesquisada, com os seguintes achados: enquanto o transtorno bipolar é local e funcional, com o processo demencial, a lesão neurológica torna-se regional e difusa (SILVA JR., 2015).

Investigou-se o risco de demência e morte em idosos, com os seguintes resultados: transtorno bipolar em idosos implica maior risco de suicídio, maior risco de demência e menor desempenho em testes cognitivos (RISE, 2016).

Por outro lado, alguns estudos epidemiológicos têm demonstrado que a depressão e o transtorno bipolar são fatores de risco para demência e vários aspectos como dieta, exercícios, avaliação do lítio, doença vascular e uso de glicocorticoides têm sido investigados visando identificar fatores preventivos para a demência. As principais conclusões foram no sentido de que o sofrimento é o grande fator de risco no transtorno bipolar e que a prevenção poderia ser feita pela dieta, exercício, uso de lítio, tratamento de doença vascular e glicocorticoides (BABAHA, 2016).

Outros pesquisadores verificaram a necessidade de atendimento clínico específico, aumento da capacitação e treinamento para idosos, numa amostra de 37.768 pacientes, com idade no intervalo de 65-85 anos e constataram que o transtorno bipolar no idoso aumenta o risco de demência, mas que o risco é menor em pacientes que apresentam menos de 5 anos de transtorno bipolar. Também relataram o aumento da mortalidade desses pacientes por causas

como pneumonias ou influenza, bem como doenças do sistema digestivo, suicídio e acidentes. (ALMEIDA *et al*, 2016)

No que se refere à discussão sobre impacto do lítio quando comparado com os demais estabilizadores de humor para o tratamento de demência, o estudo aponta que o ácido valpróico é amplamente usado para tratar pacientes com transtorno bipolar, no entanto, tem efeitos adversos na função cognitiva (TSAI *et al*, 2016).

Por outro lado, conforme o estudo seguinte, o lítio é a medicação de primeira escolha, pois promove a diminuição do risco-demência em pacientes com transtorno bipolar, sendo que os pacientes usuários do lítio apresentaram testes cognitivos negativos verificou-se também que o emprego do lítio pode reduzir o desenvolvimento do comprometimento de alterações cognitivas em idosos (CAIXETA *et al*, 2016).

2.4.TIPOS DE DEMÊNCIA DOS PACIENTES COM TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR

Finalmente, quanto à associação entre o tempo de doença, o número de crises do paciente com transtorno bipolar e a interferência dessas variáveis na evolução demencial, existem estudos que afastam essa associação, na demência de Alzheimer (CAIXETA, 2012), por exemplo, sob o argumento de que a deterioração cognitiva na doença bipolar não está associada com os mecanismos patofisiológicos clássicos observadas na doença de Alzheimer, isto é, a deposição de amilóide e hiperfosforilação da proteína tau associada a microtúbulos (FORLENZA *et al*, 2016).

Discutiu-se também a associação de demência frontotemporal (Tipo não-Alzheimer) e doença bipolar, explorando estudo de caso de paciente que chegava ao serviço de neuropsiquiatria com risadas inadequadas, hipertímica e finalmente havia sido diagnosticada com demência.

Ressaltou-se em outra referência que muitos pacientes considerados portadores de demência vesânica no início do século XX podiam na verdade ser diagnosticados com demência fronto-temporal, em razão dos sintomas afetivos, principalmente em casos de transtorno afetivo bipolar de início tardio. Enfatiza que muitos pacientes com Demência Fronto Temporal, em síndrome de desinibição, preenchem com facilidades os critérios da CID-10 (Organização Mundial de Saúde, 1993) e do DSM-V (American Psychiatry Association, 1994) para o episódio maníaco. Apesar dessa aparente dificuldade, destacou os critérios diferenciadores entre a mania do transtorno afetivo bipolar da desinibição de um paciente com DFT, (CAIXETA, 2010).

O presente estudo fundamentou-se em uma amostra rara (pacientes com diagnóstico de demência e transtorno e afetivo bipolar simultaneamente) cuja quantitativo reduzido, 130 pacientes, impõe desafios estatísticos. Por outro lado, alguns estudos já indicam que amostras desse tipo são reduzidas nas pesquisas realizadas em países em desenvolvimento, quando em comparação com a pirâmide etária dos países sobejamente desenvolvidos (PICINNI *et al*, 2015).

Um estágio inicial da demência frontotemporal variante comportamental (bvFTD) geralmente mostra uma mistura de distúrbios comportamentais e alterações de personalidade que impedem um diagnóstico diferencial de transtorno bipolar idoso (BD), tornando este processo um grande desafio (BAEZ *et al*, 2017).

A história de doença bipolar está associada a um risco significativamente maior de demência em adultos mais velhos (DINIZ *et al*, 2017).

Entretanto, embora muitas lesões anatomopatológicas sejam descritas, bem como diversos déficits clínicos, cognitivos e funcionais essas associações ainda se encontram em fase de pesquisa (VASCONCELOS-MORENO *et al*, 2016), com os estudos levando a conclusões ainda divergentes, apontando para a necessidade de novas pesquisas (GAMA *et al*, 2013) sobre a evolução clínica e neuropatológica do Transtorno Bipolar e sua correlação com seu curso longitudinal (KOTZIAN *et al*, 2016).

3.OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

Analisar, avaliar, investigar e levantar as relações entre as variáveis do Transtorno Afetivo Bipolar e seu desfecho nas Síndromes Demenciais.

3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Analisar o histórico do tratamento para os pacientes com transtorno afetivo bipolar registrado no banco de dados.

Avaliar se os diferentes tipos de tratamentos psicofarmacológicos interferem na evolução do transtorno bipolar para a síndrome demencial.

Investigar a existência de relação: o tempo de doença bipolar / evolução para a demência.

Levantar a relação a relação: o número de crises bipolares / evolução para a demência.

4. METODOLOGIA

O Banco de dados avaliado é de cento e trinta (130) integrantes do Banco de Dados de Demência e Transtorno Afetivo Bipolar. Consistirá na totalidade (100%) dos registros que integram o Banco de Dados (130 registros, ou seja: $n=130$), não havendo necessidade de processo de extração de amostra, já que todos os registros foram pesquisados, isto é: a amostra da pesquisa coincide com a amostra do Banco de Dados.

O Banco de Dados é constituído por 130 registros codificados, selecionados a partir de um universo de 600 prontuários do Ambulatório de Demências do HC-FMUG e do Instituto da Memória e Comportamento – IMC, ambos em Goiânia, GO (SILVA JÚNIOR, GMN, 2015). O procedimento experimental consiste em explorar o banco de dados.

Levantou-se no banco de dados as relações, as frequências e os dados que permitam as comparações que respondam de forma direta ou indireta os seguintes problemas acima já elencados: Qual impacto do tratamento do transtorno afetivo bipolar na evolução para a demência? Existe diferença entre o impacto do lítio quando comparado com os demais estabilizadores de humor? O tempo de doença bipolar e o número de crises interferem na evolução demencial? Realizou-se a correlação do transtorno afetivo bipolar e a síndrome demencial, especificamente aqueles tópicos que incluem a temática, papel do estabilizador de humor, capacidade preventiva do lítio e a influência das crises no desencadeamento do processo demencial.

A análise estatística empregou os seguintes testes estatísticos: Qui-quadrado, Teste de Mann Whitney e teste Exato de Fisher.

O desenho do estudo é observacional e transversal e retrospectivo: os levantamentos no Banco de Dados abrangem dados recolhidos dos registros nos prontuários a partir dos quais o Banco de Dados foi construído, em 2014 e 2015. Esses registros são cronológicos e retratam a

evolução do quadro clínico dos 130 casos estudados ao longo do tempo, como por exemplo um registro evolutivo que contém anotações no prontuário que datam desde 1997.

Os dados coletados foram analisados no programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Science*), versão 22.0.

Para a caracterização da população e a análise descritiva do comportamento das variáveis, os dados foram sintetizados por meio dos cálculos das estatísticas descritivas média, mediana, mínimo, máximo, range, desvio padrão (d.p), coeficiente de variação (C.V), proporções de interesse, gráficos e distribuições de frequências simples e em tabelas cruzadas.

A distribuição de frequências em classes de uma variável quantitativa foi obtida seguindo a determinação do número de classes pela Fórmula de Sturges. Na análise inferencial foram feitos testes de significância estatística para analisar se são significativas as diferenças encontradas entre distribuições e estatísticas (proporções e médias) de subgrupos distintos. Duas proporções complementares foram comparadas pelo Teste Binomial. Na Análise Inferencial das Distribuições de Variáveis Qualitativas, a significância da associação entre duas variáveis, ou a diferença entre as distribuições das proporções, foi investigada pelo teste Qui-quadrado e, quando o teste Qui-quadrado se mostrou inconclusivo, foi utilizado o teste Exato de Fisher. A Razão de Chances ou Odds Ratio (OR) foi a medida usada para expressar algum risco a ser avaliado. A significância da OR foi avaliada pelo intervalo de confiança da OR, ao nível de 95% de confiança, que não pode conter o valor 1 para confirmar a significância da OR, que significaria os dois subgrupos terem a mesma chance de apresentar a característica ou desfecho em avaliação (FAVERO, 2009).

Na Análise Inferencial de Variáveis Quantitativas, a hipótese de normalidade da distribuição foi verificada pelos testes de Kolmogorov-Smirnov (KS) e Shapiro-Wilk (SW). A distribuição foi considerada normal apenas se ambos os testes não rejeitaram a hipótese de normalidade da distribuição. Na comparação de dois grupos independentes, comparação seria feita pelo Teste t-de Student. Como em todas as análises deste tipo feitas neste trabalho, pelo

menos um dos grupos não apresentou distribuição normal na variável em teste, a comparação dos dois grupos independente foi feita pelo Teste não paramétrico de Mann-Whitney. Todas as discussões foram realizadas considerando nível de significância máximo de 5% (0,05), ou seja, foi adotada a seguinte regra de decisão nos testes: rejeição da hipótese nula, sempre que o p-valor associado ao teste fosse menor que 0,05. Nos testes que forneceram os p-valores assintóticos e exatos, foram considerados os p-valores exatos. Detalhes da metodologia estatística podem ser encontrados na referida revisão de literatura (FAVERO, 2009; MEDRONHO,2009).

Importante salientar que o estudo foi retrospectivo e não prospectivo. Dessa forma, o estudo retrospectivo facilita o viés de memória, o que prejudica o resultado estatístico, pois se o estudo fosse contínuo o número de crises dos pacientes seria relatado com exatidão maior.

5. RESULTADOS

5.1.PERFIL SOCIAL

O Banco de dados resultou em 130 pacientes diagnosticados com Demência e Transtorno Afetivo Bipolar, onde 78 casos eram de pacientes do sexo feminino (60,0%) e 52 casos eram do sexo masculino (40,0%). O teste binomial acusa diferença significativa entre estas proporções (p -valor=0,028) e leva-nos a concluir que na população de pacientes com demência e transtorno afetivo bipolar, há um predomínio de mulheres.

A distribuição de todas as variáveis de caracterização do perfil da amostra pode ser vista na Tabela 1. O paciente típico, era então do sexo feminino (60,0%), residia em zona urbana (pelo menos 57,7% dos pacientes), era casado (pelo menos 36,2% dos pacientes) e branco (pelo menos 61,5%). As faixas etárias mais frequentes eram as de 64 a 72 anos (pelo menos 20,8% dos pacientes), 80 a 88 anos (pelo menos 23,8% dos pacientes) e 72 a 80 anos (pelo menos 20,8% dos pacientes). As faixas de escolaridades mais frequentes eram as de 1 a 4 anos de estudo (pelo menos 15,4% dos pacientes) e 4 a 7 anos de estudo (pelo menos 16,2% dos pacientes), conforme indica a tabela 1:

Tabela 1: Perfil Social da Amostra

Variável	Frequência	
	n	% Bruto
Sexo		
Feminino	78	60,0%
Masculino	52	40,0%
Domicílio		
Não Registrado	27	20,8%
Zona Urbana	75	57,7%
Zona Rural	26	20,0%
Ambos	2	1,5%
Estado Civil		
Não Registrado	40	30,8%
Solteiro	3	2,3%
Casado	47	36,2%
Viúvo	31	23,8%
Separado/Desquitado/Divorciado	9	6,9%
Etnia		
Não Registrada	33	25,4%
Branco	80	61,5%

Negro	2	1,5%
Mestiço	14	1,1%
Amarelo	1	0,8%
Idade (anos)		
Não registrada	4	3,1%
40 — 48 anos	1	0,8%
48 — 56 anos	5	3,8%
56 — 64 anos	10	7,7%
64 — 72 anos	32	24,6%
72 — 80 anos	27	20,8%
80 — 88 anos	31	23,8%
88 — 96 anos	17	13,1%
96 — 104 anos	3	2,3%
Escolaridade (Anos de Estudo)		
Não Registrado	42	32,3%
Analfabeto	8	6,2%
1 a 4 anos	20	15,4%
4 a 7 anos	21	16,2%
7 a 10 anos	6	4,6%
10 a 13 anos	16	12,3%

13 a 16 anos	10	7,7%
16 a 19 anos	4	3,1%
19 a 22 anos	3	2,3%

Conclui-se que não há diferença significativa entre a idade dos pacientes do sexo masculino e do sexo feminino; que não há diferença significativa entre a escolaridade dos pacientes do sexo masculino e do sexo feminino; que na população de pacientes com demência e transtorno afetivo bipolar, há um predomínio significativo de mulheres; que o tratamento ou não tratamento da comorbidade psíquica não está associado ao sexo do paciente; que o tratamento ou não tratamento da comorbidade psíquica não está associado à escolaridade do paciente; que o tratamento ou não tratamento da comorbidade não está associado à idade em que a comorbidade foi descoberta e que o tratamento ou não tratamento da comorbidade está associado ao tempo entre a comorbidade e a inclusão. Os pacientes que não tratavam suas comorbidades tinham a comorbidade a mais tempo que os pacientes que tratavam a comorbidade.

A Tabela 2 traz as estatísticas das distribuições da idade e dos anos de estudo, para a amostra global e por sexo. No global, os pacientes tinham idade entre 43 e 101 anos, que resultaram numa média de 76,2 anos, mediana de 76,8 anos e desvio padrão de 11,4 anos com coeficiente de variação igual a 0,154 evidenciando baixa variabilidade entre as idades dos pacientes. Os p-valores dos testes de normalidade levam à rejeição da hipótese de normalidade da distribuição de idade, nos subgrupos feminino e masculino. Sendo assim, a idade dos pacientes dos subgrupos feminino e masculino foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney, que resultou num p-valor=0,551.

Quanto à escolaridade dos pacientes, a população era muito heterogênea. No global, os pacientes tinham entre 0 e 22 anos, que resultaram numa média de 7,2 anos, mediana de 5,0 anos e desvio padrão de 5,8 anos com coeficiente de variação igual a 0,80 evidenciando variabilidade muito alta entre os tempos de estudo dos pacientes. Os p-valores dos testes de

normalidade levam à rejeição da hipótese de normalidade da distribuição do tempo de escolaridade, nos subgrupos feminino e masculino. Sendo assim, as distribuições dos anos de estudo dos pacientes dos subgrupos feminino e masculino foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney, que resultou num p-valor=0,120.

Tabela 2: Idade e anos de estudo dos pacientes

Estatística	Subgrupo		
	Global	Feminino	Masculino
Idade (anos)			
Média	76,2	76,2	76,1
Mediana	76,8	78,9	74,3
Desvio Padrão	11,4	11,7	10,9
Mínimo	43	43	59
Máximo	101	96	101
Range	57,2	52,5	41,6
C.V	0,15	0,15	0,14
p-valor do teste K.S	0,200	0,200	0,034
p-valor do teste SW	0,418	0,070	0,016
p-valor do teste MW comparando a idade dos pacientes dos subgrupos masculino e feminino		0,551	
Escolaridade (Anos de Estudo)			
Média	7,2	6,5	8,2
Mediana	5,0	4,0	6,0
Desvio Padrão	5,8	5,8	5,7
Mínimo	0	0	0
Máximo	22	22	21

Range	22	22	21
C.V	0,80	0,89	0,70
p-valor do teste K.S	0,000	0,000	0,000
p-valor do teste SW	0,000	0,000	0,007
p-valor do teste MW comparando a escolaridade dos pacientes dos subgrupos masculino e feminino		0,120	

Não há diferença significativa entre Idade do Início da Comorbidade de homens e mulheres (p-valor=0,083). Não há diferença significativa entre os Anos de Comorbidade Psiquiátrica até a inclusão na amostra de homens e mulheres (p-valor= 0,039), ou seja, o tempo de comorbidade não está associado ao sexo do paciente.

A Tabela 3 traz as frequências de comorbidades psíquicas dos pacientes da amostra. Todos os pacientes tinham pelo menos uma comorbidade psíquica e as comorbidades mais prevalentes eram o Transtorno Bipolar Grau I (TBI) com 61 casos, 46,9% dos pacientes, e o Transtorno Misto com 50 casos, 38,5% dos pacientes. A distribuição de frequências entre os que tratam e não tratam a comorbidade psíquica, no global, e para cada comorbidade também pode ser vista também na Tabela 4. A incidência de tratamento da comorbidade psíquica é de 44,6% (58 dos 130 pacientes) e 55,4% dos pacientes não tratavam a comorbidade psíquica. Não há diferença significativa entre estas proporções (p-valor= 0,254, teste Binomial). Em análise por comorbidade, pode-se verificar que para quase todas as comorbidades não há considerável diferença entre as proporções de pacientes que tratavam a comorbidade e a proporção de pacientes que não tratavam a comorbidade. As principais diferenças podem ser vistas para o TBII, do qual a maioria dos pacientes não se tratava (70,8%), e para a Ciclotimia, da qual 100% dos pacientes não se tratavam.

Foi investigado se o tratamento da comorbidade psíquica tinha alguma associação com o sexo do paciente. No subgrupo masculino observou-se que a incidência de tratamento

das comorbidades psíquicas foi de 46,6 % (27 de 52 pacientes); e no subgrupo feminino a incidência de tratamento das comorbidades psíquicas foi de 53,4% (31 de 78 pacientes). O teste qui-quadrado não acusou diferença significativa entre estas proporções (p-valor=0,171).

Foi investigado se o tratamento da comorbidade psíquica tinha alguma associação com a idade do paciente. Os pacientes que tratavam suas comorbidades tinham em média 70,5 anos, d.p=9,8 anos e mediana de 70,3 anos e os que não tratavam suas comorbidades tinham, em média, 71,9 anos, d.p=11,9 anos e mediana de 75,8 anos. O teste de Mann-Whitney não acusou diferença significativa entre as distribuições de idade dos dois grupos (p-valor=0,493).

Foi investigado se o tratamento da comorbidade psíquica tinha alguma associação com a escolaridade do paciente. Os pacientes que tratavam suas comorbidades tinham em média 8,1 anos de estudo, mediana de 6,5 anos de estudo e desvio padrão de 6,5 anos de estudo; e os que não tratavam suas comorbidades tinham em média 6,8 , mediana de 5 anos de estudo e desvio padrão de 5,1 anos de estudo. O teste de Mann-Whitney não acusou diferença significativa entre as distribuições de escolaridade dos dois grupos (p-valor=0,805).

Tabela 3: Prevalências de comorbidades psíquicas entre os pacientes.

Comorbidade	n	Prevalência na Amostra	Não Tratava a		Tratava a comorbidade	
				comorbidade		
Global	130	100,0%	72	55,4%	58	44,6%
Demência e Transtorno Bipolar I	61	46,9%	36	59,8%	25	41,0%
Demência e Transtorno Bipolar Misto	50	38,5%	24	48,0%	26	52,0%
Demência e Transtorno Bipolar VI	45	34,6%	19	42,2%	26	57,8%
Demência e Transtorno Bipolar II	24	18,5%	17	70,8%	7	29,2%
Demência e Transtorno bipolar com crises de Mania prevalentes	8	6,2%	4	50,0%	4	50,0%
Demência e Transtorno bipolar com crises de Hipomania prevalentes	8	6,2%	4	50,0%	4	50,0%
Demência e Transtorno bipolar com Ciclotimia prevalente	10	7,6%	7	100,0%	0	0,0%
Demência e Transtorno bipolar com crises de Depressão	1	0,8%	0	0,0%	1	100,0%

A Tabela 4 apresenta as principais estatísticas da Idade do Início da Comorbidade Psíquica, do tempo de comorbidade até a inclusão, e do número de crises, global e pra cada comorbidade. As comorbidades que são descobertas mais precocemente são a Depressão, o TBI, TBII e a Ciclotimia, diagnosticados, em média, antes dos 40 anos de idade. Conseqüentemente, estas comorbidades possuem as maiores médias dos tempos de comorbidade até a inclusão no estudo. O Transtorno Misto, a Hipomania, a Mania e a Ciclotimia a são diagnosticados, em média, acima dos 60 anos de idade, conseqüentemente, estas comorbidades possuem as menores médias dos tempos de comorbidade até a inclusão no estudo.

O número de crises tinha alta variabilidade na amostra, de 1 a 41, com média de 4,4 crises por paciente. A comorbidade com maior média do numero de crises era o TBI e o TBII. Em todas as comorbidades o número de crises tinha alta variabilidade, exceto para os pacientes com Ciclotimia que não apresentava variabilidade e todos os pacientes com esta comorbidade só tiveram uma crise.

Foi investigado se o tratamento da comorbidade psíquica tinha alguma associação com a idade no inicio da comorbidade. Os pacientes que tratavam suas comorbidades descobriram suas comorbidades com média de idade de 55,4 anos, d.p=18,5 anos e mediana de 59 anos; e os que não tratavam suas comorbidades descobriram suas comorbidades com média de idade de 49,5 anos, d.p=19,6 anos e mediana de 47,1 anos. O teste de Mann-Whitney não acusou diferença significativa entre as distribuições de idade no inicio da comorbidade dos dois grupos (p-valor=0,117).

Foi investigado se o tratamento da comorbidade psíquica tinha alguma associação com o tempo de comorbidade até a inclusão. Os pacientes que tratavam suas comorbidades tinham em média 20,4 anos de comorbidade, desvio padrão de 16,9 e mediana de 13,5 anos de comorbidade; e os que não tratavam suas comorbidades tinham em média 27,4 anos de comorbidade, desvio padrão de 19,2 e mediana de 22,0 anos de comorbidade. O teste de Mann-Whitney acusou diferença significativa entre as distribuições do tempo de comorbidade dos dois grupos (p-valor=0,048).

Foi investigado se o tratamento da comorbidade psíquica tinha alguma associação com o número de crises. Os pacientes que tratavam suas comorbidades tiveram, em média 4,8 crises, desvio padrão de 5,5 crises e mediana de 4 crises; e os que não tratavam suas comorbidades tinham em média 4,0 crises, desvio padrão 2,8 crises e mediana de 3 crises. O teste de Mann-Whitney não acusou diferença significativa entre as distribuições do número de crises dos pacientes dos dois grupos (p -valor=0,424).

Dos 58 pacientes que declararam tratar suas comorbidades psíquicas, somente 45 tinham a medicação usada registrada. Para a maioria destes 45 pacientes, 62,2% (28 pacientes) faziam uso de somente 1 medicamento. 20,0% (9 pacientes) faziam uso combinado de dois medicamentos, 13,3% (6 pacientes) faziam uso combinado de 3 medicamentos. Um paciente (2,2%) usava quatro medicamentos distintos e outro paciente (2,2%) fazia uso de 6 medicamentos distintos para tratamento de sua comorbidade psíquica.

Tabela 4: Idade do Início da Comorbidade Psíquica e do tempo de comorbidade até a inclusão, global e para cada comorbidade.

Comorbidade	Idade do Início da Comorbidade			Tempo de Comorbidade até a inclusão			Número de Crises		
	Média	DP	CV	Média	DP	CV	Média	DP	CV
Global	51,3	20,5	0,4	25,2	18,9	0,75	4,4	4,2	0,95
Demência e TBI	37,5	12,9	0,34	36,6	15,8	0,43	5,9	5,4	0,91
Demência e TB Misto	> 60 anos	nc	Nc	9,5	9,0	0,95	2,5	1,5	0,61
Demência e TBVI	73,5	8,5	0,11	8,4	6,7	0,80	2,7	1,5	0,57
Demência e TBII	38,3	10,5	0,27	30,1	18,8	0,63	3,6	3,0	0,82
Demência e TBI Mania	74,9	7,8	0,11	5,2	4,8	0,91	2,6	1,4	0,54
Demência e Transtorno bipolar com crises de Hipomania	68,5	4,7	0,07	9,4	6,3	0,67	2,6	1,1	0,40
Demência e Transtorno bipolar com Ciclotimia	38,6	12,3	0,32	24,0	22,5	0,94	1,0	0,0	0,00
Demência e transtorno bipolar com crises de Depressão	Desde jovem	-	-	> 50 anos	nc	nc	4	nc	nc

Não há diferença significativa entre os números de medicamentos de homens e mulheres (p-valor=0,951).

A Tabela 5 traz a distribuição de frequências da medicação usada para o tratamento das comorbidades psíquicas. Os medicamentos mais usados são a Olanzapina (11,5% da amostra e 33,3% daqueles que usavam alguma medicação) e a Quetiapina (10,8% da amostra, 31,3% daqueles que usavam alguma medicação). O Lítio é o terceiro principal medicamento usado na estabilização de humor, sendo usado por 8,5% da amostra, ou 24,4% das pessoas que usavam alguma medicação.

Tabela 5: Distribuição de frequências da medicação usada para o tratamento das comorbidades psíquicas

Medicação usada para estabilização de humor	Frequência	Percentual na Amostra	Percentual entre os que tinham medicação registrada
Olanzapina	15	11,5%	33,3%
Quetiapina	14	10,8%	31,1%
Lítio	11	8,5%	24,4%
Valproato de Sódio/Divalproato de Sódio	8	6,2%	17,8%
Carbamazepina	8	6,2%	17,8%
Lamotrigina	5	3,8%	11,1%
Risperidona	5	3,8%	11,1%
Oxcarbamazepina	4	3,1%	8,9%
Gabapentina	2	1,5%	4,4%
Clonazepan	1	0,8%	2,2%
Mirtazapina	1	0,8%	2,2%

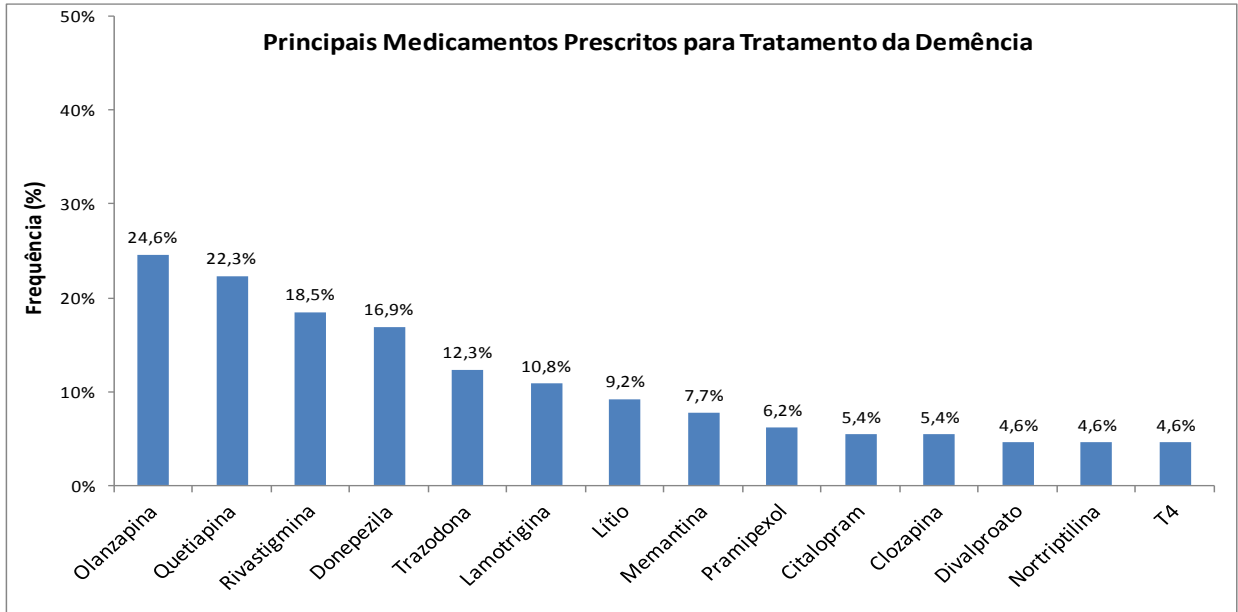
A Tabela 6 traz a distribuição de frequência dos tipos de Demência. As demências mais prevalentes são a Demência Corticobasal, Frontotemporal, Alzheimer e Vascular.

Tabela 6: Frequência dos Tipos de Demência

Corticobasal	34,6%
Fronto-temporal	30,0%
Alzheimer	23,1%
Vascular	21,5%
Corpos de Lewy	10,0%
Dem SOE	3,1%
Doença de Pick	2,3%
Paralisia Supranuclear Progressiva	1,5%
Lupus Eritematoso sistêmico	0,8%
Doença de Huntington	0,8%
Hidrocefalia de Pressão Normal	0,8%

A medicação usada no tratamento de Demência é muito variada. Os medicamentos mais usados e suas frequências podem ser vistos na Figura 1:

Figura 1: Principais medicamentos prescritos no Tratamento da Demência e Transtorno Bipolar concomitante



5.2. ASSOCIAÇÃO ENTRE TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR E DEMÊNCIA

A análise descrita na Tabela 7 foi feita com o intuito de verificar se a Demência está associada às comorbidades psíquicas de transtorno de humor, ou seja, deseja-se responder a questão: o paciente portador de uma comorbidade psíquica está mais sujeito à demência do que o paciente que não tem aquela comorbidade psíquica? A Tabela 7 traz a incidência de demência no grupo que não apresenta a comorbidade e a incidência de demência no grupo que apresenta a comorbidade, para as principais comorbidades psíquicas verificadas neste trabalho. O teste qui quadrado não acusa diferença significativa entre as incidências de demência nos dois grupos, para todas as comorbidades (p-valor maior que 0,05 para todas as avaliações e conseqüentemente, razões de chance não significativamente distintas de 1, com intervalo de confiança contendo o um). Por exemplo, a demência atinge 72,1% dos pacientes que não tem Transtorno Bipolar I e atinge 75,4% dos pacientes que tem transtorno bipolar I, não há diferença significativa entre estas proporções (p-valor=0,666), não há uma chance

significativamente aumentada para os portadores de Transtorno Bipolar I terem demência, complementarmente, o intervalo de confiança (IC) da razão de chances contém o valor 1.

Tabela 7: Associação entre demência e principais comorbidades psíquicas de transtorno de humor.

Comorbidade Psíquica	Não apresenta o diagnóstico e tem demência		Apresenta o diagnóstico e tem demência		p-valor do teste χ^2	OR	IC da OR
Demência e TBI	49/68	72,1%	46/61	75,4%	0,666	1,2	0,5-2,6
Demência e TAB Misto	62/80	77,5%	34/50	68,0%	0,230	0,6	0,3-1,4
Demência e TBVI	65/185	76,5%	31/45	68,9%	0,349	0,7	0,3-1,5
Demência e TBII	77/106	72,6%	19/24	79,2%	0,511	1,4	0,5-4,2

Teste exato de Fisher

A análise descrita na Tabela 8 tem o intuito de verificar se o fato de não tratar as comorbidades psíquicas de transtorno de humor aumenta a chance de o paciente ser diagnosticado com tipos específicos de demência ou alguma síndrome. A Tabela 8 traz a incidência do tipo de demência no subgrupo de pacientes que não trataram as comorbidades psíquicas e a incidência dos tipos de demência no subgrupo de pacientes que trataram as comorbidades psíquicas. O teste qui-quadrado não acusa diferença significativa entre as incidências dos tipos de demência nos subgrupos de pacientes que trataram e não trataram suas comorbidades (p-valor maior que 0,05 e OR não significativa, IC da OR contendo o valor 1 para todas as avaliações).

Tabela 8: Associação entre não tratamento/ tratamento das comorbidades psíquicas de transtorno de humor e os tipos de demência.

Tipo de Demência	Não Tratou comorbidade		Tratou comorbidade		p-valor	OR	IC da OR
	psíquica (n=72)		Psíquica (n=58)				
Demência Alzheimer e Transtorno Afetivo bipolar	20	27,8%	10	17,2%	0,156	0,5	0,2-1,3
Demência Vascular e Transtorno Afetivo bipolar	12	16,7%	16	27,6%	0,132	1,9	0,8-4,4
Demência Fronto-temporal e Transtorno Afetivo bipolar	23	31,9	16	27,6	0,590	0,8	0,4-1,7
Demência Corticobasal e Transtorno Afetivo bipolar	25	34,7%	20	34,5%	0,977	0,99	0,5-2,0
Demência Corpos de Lewy e Transtorno Afetivo bipolar	7	9,7%	6	10,3%	0,906	1,1	0,3-3,9

No mesmo sentido, estudo recente aponta resultados corroborando a tese de que a doença bipolar é uma doença associada com envelhecimento acelerado (Yang *et al.*, 2018).

5.3. TRATAMENTO

Em análise global, foi avaliada a melhora de 71 pacientes. Destes 71 pacientes, 17 pacientes, 23,9%, não apresentaram melhora com o tratamento; 52 pacientes, 73,2% apresentaram melhora parcial e somente dois pacientes, 2,8%, apresentaram melhora total. Foi verificado que a melhora do paciente independe do sexo do paciente (p -valor=0,759 do teste qui-quadrado), independe se ele tratou ou não tratou sua comorbidade psíquica anteriormente (p -valor=0,443 do teste qui-quadrado), também não está associada à idade do paciente (p -valor= 0,943 do teste de Mann Whitney), nem à escolaridade do paciente (p -valor=0,080 do Teste de Mann Whitney), nem está associada à quantidade de medicamentos utilizada (p -valor=0,170 do teste Mann Whitney), nem está associada ao total de crises (p -valor=0,076 do teste de Mann Whitney).

Conforme a tabela 9, quanto ao tempo de doença bipolar, verificou-se nos resultados que a melhora do paciente está associada ao tempo de comorbidade psíquica. Os pacientes que não apresentaram melhora tinham em média 16,4 anos de comorbidade psíquica, mediana de 7,5 anos. Os pacientes que apresentaram alguma melhora tinham significativamente mais tempo de comorbidade psíquica, em média 26,2 anos.

Tabela 9: Principais estatísticas do tempo de comorbidade psíquica do grupo de pacientes que não apresentou melhora com o tratamento e do grupo de pacientes que apresentou alguma melhora.

Tempo de comorbidade Psíquica						
Subgrupo	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	D.P	C.V
Nenhuma Melhora	16,4	7,5	2,0	60,0	17,5	1,01
Melhora Parcial ou Total	26,2	20,0	0,5	70,0	18,0	0,69

A Tabela 10 traz as distribuições de frequências de melhoras por quadro clínico, comparando com a melhora dos pacientes que não tem o quadro clínico. Entre os que apresentaram síndrome demencial e transtorno bipolar com predomínio de crises de mania, somente 33,3% apresentaram alguma melhora, proporção significativamente menor do que a proporção de melhora dos pacientes com síndrome demencial e transtorno bipolar sem crises de mania, 77,9% (p-valor=0,026 do teste Exato de Fisher).

Os resultados também permitiram discutir se o tempo de doença bipolar e o número de crises interferem na evolução demencial, pois demonstram que dos pacientes com síndrome demencial e que apresentavam doença bipolar predominantemente em fase maníaca, somente 33,3% apresentaram alguma melhora na fase demencial, proporção significativamente menor do que a proporção de melhora dos que não tinham síndrome de mania, 77,9% (BABA, 2016).

Dessa forma, o quadro maníaco da doença bipolar foi consideravelmente um fator agravante no tratamento do paciente com demência. Neste sentido, verificou-se que o “tipo” de crise, “mania”, afeta mais negativamente o desfecho ou tratamento demencial que os paciente bipolares com predomínio de crises “depressivas”, hipomaníacas ou em estado de ciclotimia.

Tabela 10: Frequências de melhoras por quadro clínico, comparando com a melhora dos pacientes que não tem o quadro clínico

Quadro clínico	Melhora	Não apresenta		Apresenta		p-valor**
		o quadro clínico		o quadro clínico		
Demência e Transtorno Bipolar sem crises específicas	Nenhuma	8	50,0%	9	16,4%	0,006
	Parcial	8	50,0%	44	80,0%	
	Total	0	0,0%	2	3,6%	
Demência e Transtorno Bipolar com crises de depressão	Nenhuma	11	25,0	6	22,2%	0,790
	Parcial	32	72,7%	20	74,1%	
	Total	1	2,3%	1	3,7%	
Demência e Transtorno Bipolar com ciclotimia	Nenhuma	17	27,9%	0	0,0%	0,104*
	Parcial	42	68,9%	10	100,0%	
	Total	2	3,3%	0	0,0%	
Demência e Transtorno Bipolar com síndrome extrapiramidal	Nenhuma	14	23,3%	3	27,3%	0,718*
	Parcial	44	73,3%	8	72,7%	
	Total	2	3,3%	0	0,0%	
Demência e Transtorno Bipolar com outras síndromes psiquiátricas	Nenhuma	13	21,3%	4	40,0%	nc
	Parcial	46	75,4%	6	60,0%	
	Total	2	3,3%	0	0,0%	
Demência e Transtorno Bipolar com crises de	Nenhuma	15	24,2%	2	22,2%	1,000*
	Parcial	46	74,2%	6	66,7%	

Hipomania.	Total	1	1,6%	1	11,1%	
	Nenhuma	13	20,0%	4	66,7%	
Demência e Transtorno Bipolar com crises de Mania	Parcial	50	76,9%	2	33,3%	0,026*
	Total	2	1,0%	0	0,0%	
	Nenhuma	17	23,9%			
Global	Parcial	52	73,2%			-
	Total	2	2,8%			

* * Os testes foram feitos considerando duas classificações “Nenhuma melhora” e “Alguma melhora” (melhora parcial ou melhora total) *Teste Exato de Fisher

Foi investigado o impacto do lítio quando comparado com os demais estabilizadores de humor. Somente 12 pacientes que fizeram uso do lítio teve sua melhora avaliada. Destes 12 pacientes, 1 (8,3%) teve melhora total, 8 (66,7%) tiveram melhora parcial, e 3 pacientes (25,0%) não apresentaram melhora. No grupo que usou outros medicamentos estes percentuais foram de 1,7%, 74,6%, e 23,7%, respectivamente. O Teste qui-quadrado não acusa diferença significativa entre tais proporções.

Quanto ao questionamento sobre a diferença entre o impacto do lítio quando comparado com os demais estabilizadores de humor, os resultados apontam que não é significativamente distinto do efeito dos demais medicamentos avaliados no tratamento do paciente. Porém, persiste ainda a discussão sobre o impacto do lítio quando comparado com os demais estabilizadores de humorⁱ no quesito neuroproteção, principalmente porque diferentes estudos verificam a redução do risco de demência em sujeitos com transtorno afetivo bipolar sob o uso de Lítio (MOTA DE FREITAS, 2016; TSAI, 2016; RIBAKOWSK, 2016).

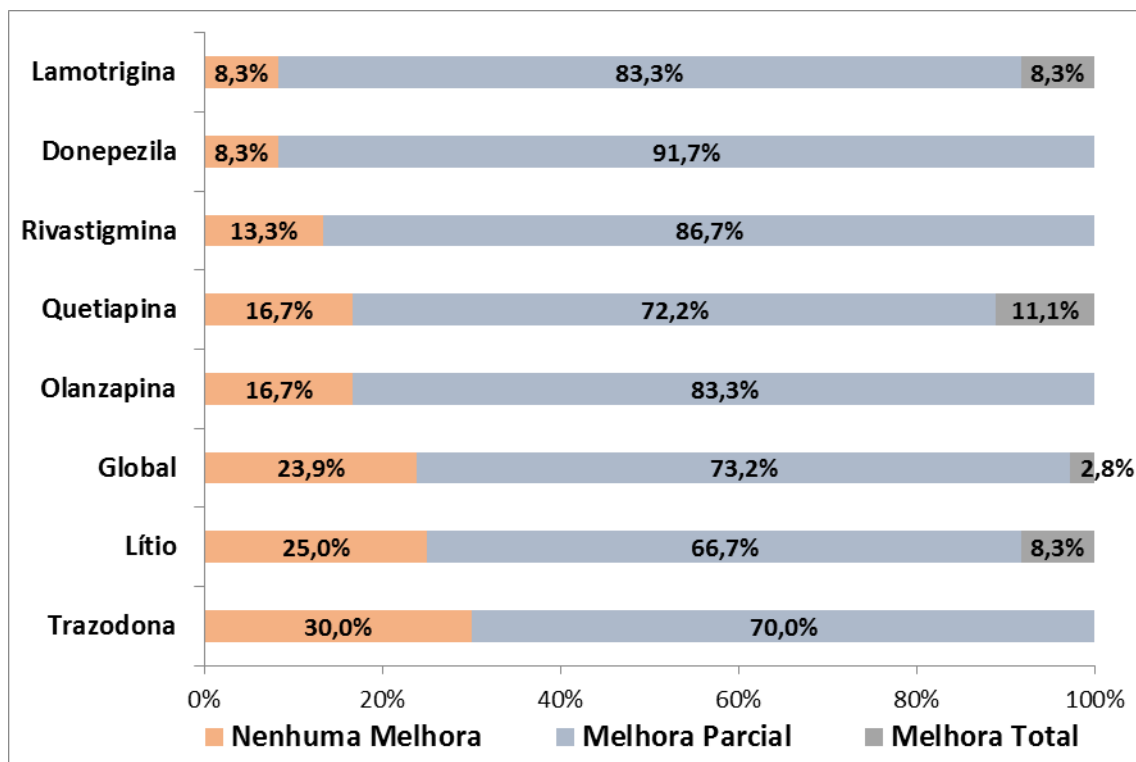
A Tabela 11 e a Figura 2 trazem a análise de melhora dos pacientes por medicamento instituído para o tratamento, considerado somente os principais medicamentos usados. Somente os tratamentos Lamotrigina, Quetiapina e Lítio possui frequências de pacientes com melhora total. Os tratamentos menos ineficientes são aqueles com Lamotrigina e Donepezila, pois tem as menores proporções de pacientes que apresentaram nenhuma melhora.

Tabela 11: Análise da Melhora dos Pacientes, por medicamento instituído para tratamento.

Tratamento	Melhora	Frequencia	
Olanzapina	Nenhuma	3	16,7%
	Parcial	15	83,3%
	Total	0	0,0%
Quetiapina	Nenhuma	3	16,7%
	Parcial	13	72,2%
	Total	2	11,1%
Rivastigmina	Nenhuma	2	13,3%
	Parcial	13	86,7%
	Total	0	0,0%
Donepezila	Nenhuma	1	8,3%
	Parcial	11	91,7%
	Total	0	0,0%
Trazodona	Nenhuma	3	30,3%
	Parcial	7	70,0%
	Total	0	0,0%
Lamotrigina	Nenhuma	1	8,3%
	Parcial	10	83,3%
	Total	1	8,3%

	Nenhuma	3	25,0%
Lítio	Parcial	8	66,7%
	Total	1	8,3%
	Nenhuma	17	23,9%
Global	Parcial	52	73,2%
	Total	2	2,8%

Figura 2: Análise da Melhora dos Pacientes, por medicamento instituído para tratamento.



Os medicamentos mais usados no tratamento da amostra avaliada foram a Olanzapina (11,5% da amostra e 33,3% daqueles que usavam alguma medicação) e a Quetiapina (10,8% da amostra, 31,3% daqueles que usavam alguma medicação). O Lítio foi o terceiro principal medicamento usado na estabilização de humor, sendo usado por 8,5% da amostra, ou 24,4% das pessoas que usavam alguma medicação. Como se vê, o antipsicótico atípico quetiapina e o antipsicótico olanzapina foram os mais usados no tratamento da população estudada, (OSBORNE, 2016; SUTHERLAND, 2015).

A psicose é uma das condições mais comuns na vida do idoso, sendo a demência um fator contribuidor. Dessa forma os medicamentos antipsicóticos demonstraram ser eficazes na gestão de psicose associada à demência (SEMLA *et al*, 2017).

6.DISCUSSÃO

Os resultados permitem aferir no âmbito deste estudo qual foi o impacto do tratamento do transtorno afetivo bipolar na evolução para a demência. Em análise global, foi avaliada a melhora de 71 pacientes. Destes 71 pacientes, 17 pacientes, 23,9%, não apresentaram melhora com o tratamento; 52 pacientes, 73,2% apresentaram melhora parcial e somente dois pacientes, 2,8%, apresentaram melhora total. Importante enfatizar que a melhora anteriormente apontada não impediu que todos pacientes com transtorno afetivo bipolar do banco de dados e em tratamento com o lítio neste estudo evoluíssem para algum tipo de demência.

Diferentemente, em estudo com 3.866 idosos submetidos ao tratamento com lítio, encontrou-se diminuição do risco de demência em idosos com transtorno afetivo bipolar quando comparado com os pacientes em uso de outros estabilizadores de humor ou anticonvulsivantes. O estudo mostra que o resultado preventivo do desfecho demencial é estatisticamente significativo e que a falta de indicação do lítio no transtorno bipolar, muitas vezes obedece o contexto clínico de cada paciente, mesmo sendo redutor do risco de demência (GERHARD *et al*, 2015).

Os resultados também permitiram discutir se o tempo de doença bipolar e o número de crises interferem na evolução demencial, pois demonstram que dos pacientes que apresentavam doença bipolar predominantemente em fase maníaca, somente 33,3% apresentaram alguma melhora na fase demencial, proporção significativamente menor do que a proporção de melhora dos que não tinham síndrome de mania, 77,9%.

No mesmo sentido, recente estudo demonstrou a influência de crises psicóticas (muito prevalentes em pacientes com transtorno bipolar I, crises com mania, tendo verificado que as crises psicóticas aumentam o risco de desfecho demencial (ALMEIDA, 2018).

Quanto ao tempo de doença bipolar, verificou-se nos resultados que a melhora do paciente está associada ao tempo de comorbidade psíquica. Os pacientes que não apresentaram melhora tinham em média 16,4 anos de comorbidade psíquica, mediana de 7,5 anos. Os pacientes que apresentaram alguma melhora tinham significativamente mais tempo de comorbidade psíquica, em média 26,2 anos.

Essa constatação exige algumas ponderações. O paciente com mais tempo de comorbidade não está mais protegido da demência que o paciente com menos tempo de comorbidade, pois as comorbidades psíquicas são fatores orgânicos de agravamento e desfecho do quadro demencial. Contudo, é possível supor que o paciente há mais tempo com comorbidades, inicia o tratamento para o transtorno de humor mais precocemente, o que lhe auxilia desde a instalação do quadro demencial, em razão da conduta preventiva.

Importante destacar o estudo em que não ficou evidenciado progressão do transtorno afetivo bipolar para o desfecho demencial, com ausência de prejuízos cognitivos progressivos em pacientes bipolares ao longo do tempo, o que coincide com a análise do fator temporal acima referida (STREJILEVICH, S,2015)

Nosso estudo não constatou que o transtorno bipolar I ou as crises de mania, com psicose ou não, aumentam o risco de demência. Porém, foi constatado que o pacientes diagnosticados com transtorno afetivo bipolar com crises predominantes de mania e diagnóstico de demência, ao serem tratados, apresentam pior melhora que os demais pacientes diagnosticados com demência e transtorno afetivo bipolar com predomínio de crises de mania.

7.CONCLUSÃO

Conclui-se que o efeito do lítio não é significativamente distinto do efeito dos demais medicamentos em melhorar o estado do paciente. O uso do lítio demonstrou eficácia preventiva para o desfecho demencial segundo outros estudos, mas nesse estudo em específico não apresentou superioridade em relação aos demais estabilizadores de humor durante o tratamento do paciente com demência e transtorno de humor.

O tempo de doença bipolar neste estudo tem associação com o desfecho demencial, porém a variável melhora maior dos pacientes com transtorno afetivo bipolar há mais tempo pode estar relacionada ao tratamento mais longo que os pacientes com transtorno bipolar há menos tempo. Por comparação, encontramos estudos em que o tempo de doença bipolar não foi fator de risco para o desfecho demencial, pois não houve maiores perdas cognitivas.

Os tipos de transtorno afetivo bipolar não demonstraram influências distintas no desfecho demencial, ou seja, a variável diagnóstico de transtorno afetivo bipolar, de qualquer tipo, já é o principal fator para o desfecho demencial. O transtorno afetivo bipolar por sua vez não gerou um tipo específico de demência predominante, embora a população prevalente do banco de dados seja de pacientes com transtorno bipolar e demência do tipo corticobasal.

O número de crises pela doença bipolar não prejudicou a melhora dos pacientes com demência posteriormente. No presente estudo não ficou evidenciado uma conexão de proporcionalidade entre número de crises da doença bipolar e o pior prognóstico demencial. Conclui-se que o tratamento ou não tratamento do transtorno afetivo bipolar (comorbidade) não está associado ao número de crises, porque o número de crises do grupo que faz tratamento da doença bipolar não é significativamente distinto do número de crises do grupo que não faz tratamento do transtorno afetivo bipolar.

Ficou evidenciado que os pacientes bipolares com prevalência de crises de mania, tem pior recuperação no tratamento demencial que os demais. Ou seja, a variável tipo de crise influenciou mais que a variável duração das crises ou quantidade de crises.

REFERÊNCIAS

AKISKAL, H. S.; PINTO, O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. **Psychiatr Clin North Am**, v. 22, n. 3, p. 517-34, vii, Sep 1999

ALMEIDA OP *et al.* Risk of dementia and death in community-dwelling older men with bipolar disorder. **Br J Psychiatry**.2016.

ALMEIDA OP *et al.* Risk of dementia associated with psychotic disorders in later life: the health in men study (HIMS). **Psychol Med.** 2018 Mar 22:1-11.doi:10.1017/S003329171800065X.

AZORIN, J. M.*et al.*Late-onset bipolar illness: the geriatric bipolar type VI. **CNS Neurosci Ther**, v. 18, n. 3, p. 208-13, Mar 2012.

BABAH. Depression and Bipolar Disorder: Risk Factors and Potential Prevention of Developin Dementia. **Brain Nerve**.2016.

BAEZ S *et al.* Brain structural correlates of executive and social cognition profiles in behavioral variant frontotemporal dementia and elderly bipolar disorder.**Neuropsychologia**. 2017.

BLAZER D. Bipolar Disorder and Dementia: Weighing the Evidence. **Am J Geriatr Psychiatry**, Apr;25(4):363-364. 2017.

CERAMI, C *et al.* From genotype to phenotype: two cases of genetic frontotemporal lobar degeneration with premorbid bipolar disorder. **J Alzheimer Dis**, v. 27, n. 4, p. 79-7, 2011

CAIXETA, L. Degeneração Corticobasal. In: (Ed.). Demências. São Paulo Brasil: Lemos Editora, 2004. cap. 16, p.350. Demência fronto-temporal. In: (Ed.). Demência: abordagem multidisciplinar. São Paulo, SP: **Atheneu Ed.**, 2006a. p.251.

História da demência e demência na história: conceitos e tendências. In: (Ed.). Demência: abordagem multidisciplinar. São Paulo, SP: **Atheneu Ed.**, 2006b. p.8.

CAIXETA, L. Demência na doença de Parkinson. **Rev. Bras. Psiquiatria**. vol.30 no.4. São Paulo Dec. 2008 Epub Nov 24, 2008.

CAIXETA, L. Demências do tipo não Alzheimer: demências focais frontotemporais. Porto Alegre. **Ed. Art Med**. 2010.

CAIXETA, L. Doença de Alzheimer, Porto Alegre: **Artmed**, 2012 p. 97-113. Cap. 7.

CAIXETA, L. Demência Fronto-temporais e outras demências do tipo não-Alzheimer. Porto Alegre. **Ed. Art Med**. 2016.

DALGALARRONDO, P. Psicopatologia dos Transtornos Mentais. 2ª ed. Porto Alegre: **Artmed**: 2008.

DINIZ BS *et al.* History of Bipolar Disorder and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Am J Geriatr Psychiatry**. 2017

FAVERO LP, BELFIORE, P, SILVA FL, CHAN BL Análise de dados: modelagem multivariada para tomada de decisões. Rio de Janeiro: **Elsevier**. 2009.

FORLENZA OV *et al.* Cognitive impairment in late-life bipolar disorder is not associated with Alzheimer's disease pathological signature in the cerebrospinal fluid. **Bipolar Disorder**. 2016.

GAMA CS, KUNZ M, MAGALHÃES PV, KAPCZINSKI F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic, review of the literature. **Rev Bras Psiquiatria**, v. 35, n. 1, p. 70-74, Fev 2013.

GERHARD T, *et al.* Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder: population-based cohort study. **The British Journal of Psychiatry**. (2015) 207, 46–51. doi: 10.1192/bjp.bp.114.154047

GOODMAN C *et al.* End of life care interventions for people with dementia in care homes: addressing uncertainty within a framework for service delivery and evaluation. **BMC Palliat Care**, 2015.

KESSING, L V; NILSSON, F M. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. **J Affect Disorder**, v. 73, n. 3, p. 261-9, Feb 2003.

KIRSHENBOM D *et al.* Older Age, Comorbid Illnesses, and Injury Severity Affect Immediate Outcome in Elderly Trauma Patients. **J Emerg Trauma Shock**, Jul-Sep;10(3):146-150. 2017.

KIM HK *et al.* Neuropathological relationship between major depression and dementia: A hypothetical model and review. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, Jul-Sep;10(3):146-150. 2016.

KOTZIAN B, PASSOS I C, KAPCZINSKI F. Curso longitudinal do transtorno bipolar. **Revista Debates em Psiquiatria** v. 6, n. 5, p. 6-8, Set/Out. 2016.

MAGALHÃES PV, KAPCZINSKI F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic, review of the literature. **Rev Bras Psiquiatria**, 2013.

MEDRONHO RA. Epidemiologia. São Paulo. **Editora Atheneu**.2009.

MOTA DE FREITAS D. Lithium in Medicine: Mechanisms of Action. **Met Ions Life Sci**. 2016.

NG, B *et al*. A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders: bipolar type VI? **J Affect Disorder**, v. 107, n. 1-3, p. 307-15, Apr 2008.

OSBORNE V. Utilisation of extended release quetiapine (Seroquel XL™): Results from an observational cohort study in England. **Eur Psychiatry**, Mar;33:61-67.2016.

PAPAZACHARIAS A, *et al*. Disorder and Frontotemporal Dementia: An Intriguing Association. **J Alzheimers Dis**, 55(3):973-979. 2017.

PICCINNI A, *et al*. Bipolar Disorder and dementia: a close link. **Clinical Neuropsychiatry**, 12, 2, 27-36.2015.

RIBAKOWSK, JK. Effect of Lithium on Neurocognitive Functioning. 13(8):887. 2016.

RISE IV, HARO JM, GJERVAN B. Clinical features, comorbidity, and cognitive impairment in elderly bipolar patients. **Neuropsychiatry Dis Treat**. 2016

RUBINO *et al* . Late onset bipolar disorder and frontotemporal dementia with mutation in progranulin gene: a case report. 2017.

STREJILEVICH, S *et al*. The trajectory of neuropsychological dysfunctions in bipolar disorders: A critical examination of a hypothesis. *Journal of Affective Disorders*. 2015.

SEMLA *et al*. Off-Label Prescribing of Second-Generation Antipsychotics to Elderly Veterans with Posttraumatic Stress Disorder and Dementia. **J Am Geriatr Soc**, Aug;65(8):1789-1795. 2017.

SILVA JR, G M N. “Transtorno bipolar associado à demência: tipologia, correlações clínicas e fisiopatologia”. Goiânia, 2015. 86p. **Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde: Medicina – Psiquiatria)**. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2015.

SUTHERLAND C, DUTHIE AC. Invited commentary on Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder. **Br J Psychiatry**, Jul;207(1):52-54. 2015.

TSAI *et al.* Effect of valproic acid on dementia onset in patients with bipolar disorder. **J. Affect Disord**, Sep 1;201:131-6. 2016.

VALIENGO *et al.* Disorders in the elderly: prevalence, functional impact, and management challenges. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**. 2016.

VASCONCELOS-MORENO *et al.* Cognitive performance and psychosocial functioning in patients with bipolar disorder, unaffected siblings, and healthy controls. **Rev. Bras. Psiquiatria**, v. 38, n. 4, p. 275-280. 2016.

YANG, F *et al.* Further evidence of accelerated aging in bipolar disorder: focus on Gdf-15. **Translational neuroscience**, p. 17/21. 2018.