

STEVIN PARREIRA ZUNG

**ESTUDO COMPARATIVO COM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
CEREBRAL EM IDOSOS COM TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR
USUARIOS OU NAO DE LITIO**

Tese apresentada ao Departamento de
Psiquiatria da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências
Área de Concentração: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Homero Pinto Vallada Filho

SÃO PAULO

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Zung, Stevin Parreira

Estudo comparativo com ressonância magnética cerebral em idosos com transtorno afetivo bipolar usuários ou não de lítio / Stevin Parreira Zung. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Psiquiatria.

Área de concentração: Psiquiatria.

Orientador: Homero Pinto Vallada Filho.

Descritores: 1. Transtorno bipolar 2. Idoso 3. Lítio 4. Demência 5. Imagem por ressonância magnética 6. Estudo comparativo

USP/FM/SBD-420/07

DEDICATÓRIA

*Para Carla, que nestes anos continuou sendo minha principal
incentivadora mesmo nas madrugadas mais cansativas.
Obrigado pela paciência e pelo carinho.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Homero Pinto Vallada Filho, o qual nestas indas e vindas, pousos e decolagens, pôde continuar o seu exercício não só de orientador mas também de conselheiro e “mentor”, no sentido mais amplo da palavra. Meu profundo agradecimento.

Ao Prof. Geraldo Busatto, que de uma maneira paciente e incentivadora pode me apresentar e orientar em todos os caminhos deste mundo fascinante da neuroimagem. Sua dedicação e liderança serão sempre minhas referências. Muito obrigado.

Ao Fabio Duran pelas horas incansáveis de execuções de mapas estatísticos e análises intermináveis dos dados deste projeto. Obrigado pela paciência de me ensinar a transformar números em imagens.

A todos os profissionais participantes da banca de qualificação pelas valiosas sugestões e orientações para aprimorar este trabalho.

À Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão de Auxílio Pesquisa que viabilizou este projeto (processo 02/04847-3).

À Dra. Paula Nunes pelo valioso auxílio na coleta de dados.

A todos os profissionais do Hospital Joao Evangelista – HOJE, com os quais tive o privilégio de estar presente nos momentos finais do término deste projeto, compartilhando conquistas e vitórias.

A meus pais, irmãos e sogros pelos preceitos de responsabilidade e organização que tanto me ajudaram na execução desta tese, e também pelo incentivo contínuo e apoio irrestrito, mesmo sequer sabendo o que o litio possa ser. Obrigado.

Muito obrigado principalmente a todos os pacientes e familiares que aceitaram fazer parte desta realização.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	vi
Lista de siglas	vii
Lista de tabelas	viii
Lista de gráficos	x
Resumo	xi
Summary	xii
1. INTRODUÇÃO	
1.1. Transtorno Afetivo Bipolar (TAB).....	01
1.1.1. Epidemiologia.....	01
1.1.2. Características clínicas.....	04
1.1.3. Achados de neuroimagem.....	07
1.1.4. Tratamento farmacológico	14
1.1.5. Transtorno afetivo bipolar em idosos.....	18
1.2 Carbonato de lítio	18
1.2.1 História	19
1.2.2 Mecanismos de ação	22
1.2.3 Ação neuroprotetora	23
1.2.3.1 Estudos de neuroimagem	28
2. OBJETIVOS.....	29
3. HIPÓTESES.....	30
4. MÉTODOS	
4.1. Seleção da amostra.....	31
4.1.1. Idosos com TB	31
4.1.2. Idosos controles	34
4.2. Obtenção das informações.....	34
4.3. Escalas e questionários utilizados.....	36
4.3.1. Escala de mania de Young	36
4.3.2. Escala de depressão Montgomery-Asberg	36
4.3.3. Questionário do informante sobre declínio cognitivo nos idosos (IQCODE)	37
4.3.4. The Cambridge examination for mental disorders of the elderly (CAMDEX)	38
4.3.5. Operational criteria checklist for psychotic illness (OPCRIT) .	39
4.3.6. Condição socioeconômica	40
4.4. Exame de ressonância magnética cerebral	40
4.5. Método de análise das imagens	41
4.5.1. Morfometria Baseada no Voxel (MBV).....	42
4.5.2. Análise estatística.....	45
4.5.2.1. Idosos com TAB versus idosos controles	45

4.5.2.2. Grupo com lítio versus grupo sem lítio versus grupo controle	46
4.6. Análises estatísticas	48
5. RESULTADOS	
5.1. Características sociodemográficas	49
5.2. Comorbidades clínicas	50
5.3. História familiar psiquiátrica	52
5.4. Escalas e questionários	53
5.5. Curso do TAB	54
5.6. Uso de psicofármacos	54
5.6.1. Estabilizadores do humor	55
5.6.1.1. Uso do lítio	56
5.6.1.2. Outros psicofármacos	56
5.7. Achados de neuroimagem	57
5.7.1. Pacientes bipolares versus idosos controles	58
5.7.2. Pacientes com lítio versus pacientes sem lítio versus controles	60
6. DISCUSSÃO	
6.1. Características clínicas e sociodemográficas.....	65
6.2. Idosos com TAB versus idosos controles.....	66
6.2.1. Regiões com menor volume nos idosos bipolares.....	67
6.3. Pacientes com lítio versus pacientes sem lítio versus controles.....	70
6.4. Limitações do estudo	77
7. CONCLUSÃO	79
8. ANEXOS	80
9. REFERÊNCIAS	127

LISTA DE ABREVIATURAS

ATD	Antidepressivos
ATP	Antipsicóticos
AVC	Acidente vascular cerebral
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
BA	Área de Brodmann
CBZ	Carbamazepina
DA	Doença de Alzheimer
dp	desvio padrão
ECT	Eletroconvulsoterapia
et al.	e outros
HMF	História mórbida familiar
IMAO	Inibidores da monoaminoxidase
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
MARCKS	<i>Myristoylated Alanine-Rich C Kinase Substrate</i>
MBV	Morfometria Baseada no Voxel
PKC	Proteín-quinase C
RMC	Ressonância Magnética do Crânio
ROI	Regiões de interesse
TAB	Transtorno afetivo bipolar
TD	Transtorno depressivo
VAL	Valproato ou divalproato de sódio

LISTA DE SIGLAS

ANCOVA	Análise de covariância
ANOVA	Análise de variância
B-ADL	Escala de atividades de vida diária de Bayer
CAISM-ISCMSP	Centro de Atenção Integrada a Saúde Mental da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
CAMDEX	<i>Cambridge examination for mental disorders of the elderly</i>
CID-10	Classificação Internacional das Doenças – 10ª edição
DSM-IV-TR	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais 4ª edição revisada
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HADRS	Escala de depressão de Hamilton
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IQCODE	Questionário do Informante sobre Declínio Cognitivo no Idoso
MADRS	Escala de depressão Montgomery-Åsberg
MMSE	Mini Exame do Estado Mental
OPCRIT	<i>Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SPM2	<i>Statistical Parametric Mapping, version 2</i>
SVC	<i>small volume correction</i>

LISTA DE TABELAS

TABELA 01	Principais estudos de neuroimagem em pacientes bipolares adultos.....	10
TABELA 02	Estudos de neuroimagem em pacientes bipolares adultos utilizando a técnica de Morfometria Baseado no Voxel.....	13
TABELA 03	Efeitos neuroprotetores do lítio em estudos <i>in vitro</i>	25
TABELA 04	Efeitos neuroprotetores do lítio em estudos <i>in vivo</i>	26
TABELA 05	Características sociodemográficas dos idosos bipolares e controles (n=79).....	50
TABELA 06	Características Características sociodemográficas dos três grupos de idosos (n = 79).....	51
TABELA 07	Principais comorbidades clínicas dos idosos participantes do estudo (n=79).....	52
TABELA 08	Principais comorbidades clínicas entre os idosos bipolares e idosos controle (n=79).....	52
TABELA 09	História familiar psiquiátrica nos idosos (n=79).....	53
TABELA 10	Escore do IQCODE nos idosos (n=79).....	53
TABELA 11	Características clínicas do TAB entre os pacientes bipolares (n=57).....	36
TABELA 12	Uso atual de estabilizadores de humor pelos pacientes bipolares idosos (n = 57).....	55
TABELA 13	Uso atual de antidepressivos pelos pacientes incluídos no estudo (n=57).....	56
TABELA 14	Uso atual de antipsicóticos e benzodiazepínicos pelos pacientes incluídos no estudo (n = 57).....	57
TABELA 15	Diferenças nos volumes de regiões de substância cinzenta entre os pacientes bipolares idosos e idosos controles	60

TABELA 16	Diferenças nos volumes de regiões de substância cinzenta entre os pacientes bipolares idosos em uso de lítio (Li), bipolares idosos sem lítio (NoLi) e idosos controles.....	64
-----------	--	----

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01	Mecanismos de neuroproteção do lítio.....	24
FIGURA 02	Mapa estatístico mostrando regiões de menor volume de substância cinzenta nos idosos bipolares quando comparados com idosos controles, com ponto de corte de $Z > 3,09$ ($p < 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas).....	59
FIGURA 03	Mapa estatístico mostrando regiões de maior volume de substância cinzenta nos idosos bipolares quando comparados com idosos controles, com ponto de corte de $Z > 3,09$ ($p < 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas).....	62
FIGURA 04	Mapa estatístico mostrando diferenças volumétricas (ANOVA) entre pacientes bipolares em uso de lítio, pacientes bipolares sem lítio e idosos controles, com ponto de corte de $Z > 3,09$ ($p < 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas).....	63

ZUNG, SP. Estudo comparativo com ressonância magnética cerebral em idosos com transtorno afetivo bipolar usuários ou não de lítio. São Paulo, 2007. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

RESUMO

Estudos recentes têm demonstrado que o carbonato de lítio exerce ação neuroprotetora e apresenta efeitos regenerativos tanto *in vitro* como *in vivo*. O objetivo deste estudo foi comparar, através de exame de Ressonância Magnética Cerebral utilizando a técnica de Morfometria Baseada no Voxel, diferenças volumétricas em regiões de substância cinzenta relacionadas à memória (hipocampo/parahipocampo, amígdala, cíngulo posterior e pré-cúneo) entre 27 pacientes idosos com Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) sem uso atual de lítio, 30 bipolares idosos em uso de lítio e 22 idosos controles. Também foram pesquisadas possíveis diferenças volumétricas entre o grupo de todos os pacientes bipolares e o grupo controle. Não houve diferenças significativas em relação à idade e sexo entre os três grupos, assim como das características clínicas e do curso do TAB entre os bipolares usuários e não usuários de lítio. O volume do giro parahipocampal esquerdo encontrava-se menor no grupo sem lítio quando comparado com os outros grupos ($p = 0,01$ corrigido para comparações múltiplas). Nos usuários de lítio, quanto maior a dosagem de lítio utilizada pelos pacientes e quanto maior a litemia, maior o volume desta região. O volume do tálamo e caudado bilateralmente estava menor nos idosos bipolares sem lítio quando comparado com os bipolares em uso de lítio ($p = 0,034$ corrigido para comparações múltiplas) e o volume do cíngulo posterior esquerdo estava maior no grupo de bipolares sem lítio em comparação aos bipolares com lítio ($p = 0,005$ corrigido para comparações múltiplas). Comparações volumétricas entre idosos bipolares e idosos controles evidenciaram menor volume do giro temporal superior e médio direito nos pacientes com TAB em comparação aos idosos controles ($p = 0,035$ corrigido para comparações múltiplas). O uso do lítio em pacientes bipolares idosos da nossa amostra trouxe alterações volumétricas em áreas relacionadas à memória, possivelmente devido a seu efeito neuroprotetor.

ZUNG, SP. Comparative study with magnetic resonance imaging in elderly bipolar patients in use or non-use of lithium. São Paulo, 2007. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

SUMMARY

Recent studies have demonstrated that lithium exerts relevant neuronal protective and regenerative effects both *in vitro* and *in vivo*. The aim of the study is to compare volumetric differences of gray matter regions associated with memory (hippocampus/parahippocampal gyrus, amygdala, posterior cingulate and precuneus) between 30 elderly bipolar patients using lithium, 27 elderly bipolar patients not using lithium and 22 healthy elderly controls. Volumetric differences were also investigated between elderly bipolar patients and healthy elderly controls. Volumetric differences were investigated with voxel-based morphometry based upon the Statistical Parametric Mapping technique. There were no statistical differences on socio-demographic characteristics between the groups, nor clinical characteristics and course of bipolar disorder between the group of patients using lithium and the group not using lithium. The volume of left parahippocampal gyrus ($p = 0,01$ corrected for multiple comparisons) and thalamus and caudate bilaterally ($p = 0,034$ corrected) were increased in the lithium group relative to the non lithium group. There was a positive association between left parahippocampal gyrus and dose of lithium and serum lithium level of those bipolar patients who were taking this medication. Posterior cingulate area was increased in bipolar patients not taking lithium when compared to those using this medication ($p=0,005$ corrected). Volumetric comparisons between bipolar patients and elderly controls showed increased volume in right superior and medium temporal gyrus in the bipolar group ($p = 0,035$ corrected). The use of lithium influences the volume of areas associated with memory in the present sample of elderly bipolar patients, possibly due to its neuroprotective effects.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Transtorno Afetivo Bipolar

Durante décadas tem se estudado muito sobre os diversos aspectos históricos, diagnósticos, psicopatológicos e terapêuticos dos transtornos afetivos, com maior ênfase no transtorno depressivo (TD). Só recentemente o transtorno afetivo bipolar (TAB), ou transtorno bipolar, ganhou maior espaço nas discussões e encontros científicos. O lançamento do primeiro livro nacional sobre o tema ocorreu somente em 2002, mas atualmente um número cada vez mais expressivo de publicações, que vão desde aspectos sociais e psicológicos até aspectos genéticos e de neuroimagem, tem reforçado a importância do TAB entre um dos principais transtornos psiquiátricos.

Os custos econômicos diretos e indiretos do TAB são enormes. No início da década de 90 foi considerada a sexta maior causa mundial de incapacidade em anos vividos nos indivíduos entre 15 a 44 anos (MURRAY et al., 1994) e estimado um custo total relacionado ao transtorno de U\$ 45 bilhões por ano somente nos EUA (WYATT e HENTER, 1995). As taxas de mortalidade para os pacientes bipolares não tratados são comparáveis a muitos tipos de doenças cardiovasculares e neoplasias, sendo suas taxas de suicídio uma das maiores entre os transtornos psiquiátricos (GOODWIN e JAMISON, 2007).

1.1.1 **Epidemiologia**

Uma grande dificuldade dos primeiros estudos epidemiológicos na comunidade foi a inexistência de instrumentos metodológicos semelhantes que permitissem comparar

dados obtidos em diferentes estudos nacionais e internacionais. Com o desenvolvimento das entrevistas semi-estruturadas baseadas em critérios diagnósticos, os estudos epidemiológicos ganharam novo avanço a partir da década de 70.

Um importante estudo populacional foi o *Epidemiologic Catchment Area Study* (ECA) em 1988, com uma população de mais de 18.000 indivíduos nos EUA, e que mostrou uma prevalência de TAB ao longo da vida de 1,2% para todas as faixas etárias, com maior taxa nos adultos jovens (18 a 44 anos) (WEISSMAN et al., 1988). A prevalência no período de um mês foi de 0,8%, e de um ano de 1% (WEISSMAN et al., 1988). A mesma metodologia foi aplicada em um estudo multicêntrico, envolvendo 10 países com um total de aproximadamente 38.000 indivíduos da comunidade, observando uma prevalência ao longo da vida de 0,3% em Taiwan (a taxa mais baixa) a 1,5% na Nova Zelândia (a taxa mais alta) (WEISSMAN et al., 1996).

Ao contrário do transtorno depressivo, não há diferença na prevalência do TAB tipo I entre o sexo feminino e masculino (HENDRICK et al., 2000). Já em relação ao espectro bipolar os dados são divergentes (SZADOCZKY et al., 1998; ANGST et al., 2003). Outros aspectos sociodemográficos como raça, estado civil e condição socioeconômica também parecem não interferir em sua prevalência (SZADOCZKY et al., 1998, PERUGI et al. 2000, SUPPES et al., 2001).

No Brasil, o primeiro estudo epidemiológico de transtornos psiquiátricos foi publicado em 1992 por ALMEIDA FILHO et al. envolvendo três capitais: Brasília, São Paulo e Porto Alegre. Não foi pesquisado especificamente o diagnóstico de TAB, e sim o de depressão e o de mania/ciclotimia, que mostraram prevalência global de 1,5% e 0,3% respectivamente em Brasília; 1,3% e 0,2% em São Paulo; e de 6,7% e 1,0% em Porto Alegre (ALMEIDA FILHO et al., 1992). Mais recentemente, um estudo com 1.464

moradores de um bairro da cidade de São Paulo mostrou uma prevalência ao longo da vida de 1,0% para TAB e 16,8% para TD (ANDRADE et al., 2002).

Se observarmos estudos epidemiológicos que consideram outros diagnósticos do espectro bipolar como hipomania, hipertimia e ciclotimia, as taxas de prevalência ao longo da vida são ainda maiores: 5,1% no estudo de SZADOCZKY et al. (1998); 8,3% no estudo de ANGST et al. em 1998; e prevalência de 11% em um ano no estudo de ANGST et al. em 2003.

A prevalência do TAB na população idosa é pouco conhecida pela escassez de estudos epidemiológicos com esta população. Os poucos estudos existentes mostraram uma prevalência bastante baixa. O *Epidemiologic Catchment Area Study* (ECA) mostrou prevalência do TAB em 1 ano de apenas 0,1% em indivíduos acima de 65 anos (WEISSMAN et al., 1988), e KRAMER et al. não encontraram nenhum caso de mania entre 923 idosos entrevistados em Baltimore - EUA (KRAMER et al., 1985).

Estes dados mostram resultados muito diferentes quando comparados com a prevalência do TAB em idosos em hospitais psiquiátricos. Num período de 5 anos, idosos bipolares foram responsáveis por 11,3% das admissões psiquiátricas em estudo descritivo por CONWELL et al. (1989), atrás apenas dos idosos com episódios depressivos. Em 100 pacientes admitidos em enfermaria psicogeriatrica, em estudo conduzido por GILCHRIST et al. (1985), 19% eram bipolares (8% em mania e 11% em fase depressiva). Estudo apresentado por ZUNG et al. (2001), analisando as características clínicas de idosos internados em uma enfermaria psicogeriatrica na cidade de São Paulo no período de um ano, mostrou que os transtornos afetivos foram responsáveis pela maior parte das internações (62,8%). Destas, 23,1% foram por diagnóstico de TAB, o segundo diagnóstico psiquiátrico mais freqüente (ZUNG et al., 2001).

1.1.2 Características Clínicas

O TAB é caracterizado por episódios recorrentes de mania/hipomania, depressão e episódios mistos. Episódios maniformes são caracterizados especialmente por humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, acompanhado de pensamentos grandiosos, com auto-estima muito elevada. Há inquietação e agitação psicomotora, menor necessidade de sono, e o paciente envolve-se em várias atividades e projetos ao mesmo tempo, mas sem concluí-los de forma satisfatória. Diminuição da capacidade de julgamento podendo levar a comportamentos inconseqüentes e audaciosos, sendo freqüentes o envolvimento em atividades como jogo patológico, abuso de substâncias e hipersexualidade colocando em risco a integridade física e moral do indivíduo. Observa-se também pressão por falar, pensamento acelerado, fuga de idéias, distraibilidade. Delírios estão presentes na maioria dos pacientes, geralmente congruentes com o humor envolvendo grandes riquezas, habilidades ou algum poder especial. Delírios bizarros e alucinações também podem ser vistos nesta fase.

No episódio depressivo observa-se predominantemente humor depressivo e perda de prazer ou interesse por quase todas as atividades. Sentimentos de inutilidade, desvalia e culpa, alterações no apetite e sono, diminuição da energia, dificuldade de concentração e tendência ao choro são sintomas freqüentemente encontrados nestes pacientes. A psicomotricidade pode estar aumentada quando acompanhada de sintomas ansiosos, ou então diminuída com letargia e apatia. Desesperança e idéias de ruína e morte podem levar, em casos graves, a pensamentos e planos suicidas e até mesmo a tentativas de suicídio e morte. Sintomas psicóticos também podem estar presentes.

Em alguns momentos durante a evolução do TAB, os pacientes podem apresentar simultaneamente sintomas depressivos e maniformes, caracterizando o que chamamos de

episódio/estado misto. Sua prevalência está em torno de 20% (GOODWIN e JAMISON, 2007) nos pacientes bipolares, e sua presença torna o diagnóstico do TAB mais difícil.

Cerca de 10 a 20% dos pacientes bipolares apresentam maior recorrência e frequência dos episódios afetivos, com intervalos muito curtos entre eles (DUNNER et al., 1977; KILZIEH e AKISKAL e PINTO, 1999; SUPPES et al., 2001). DUNNER e FIEVE em 1974 foram os primeiros a denominar de ciclagem rápida quando um paciente apresenta quatro ou mais episódios afetivos por ano, independente do tipo de episódio. Atualmente este termo já é aceito pelas classificações diagnósticas em psiquiatria. É mais freqüente no sexo feminino, e está associada a maior refratariedade e pior resposta terapêutica ao lítio (DUNNER e FIEVE, 1974; CORYELL et al., 1992; KILZIEH e AKISKAL, 1999).

Atualmente, os sistemas classificatórios utilizados na prática psiquiátrica, como o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – 4ª edição revisada (DSM-IV-TR) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2002) (ANEXO A) e a Classificação Internacional das Doenças – 10ª edição (CID-10) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1993) (ANEXO B), descrevem mais de 25 subtipos de transtornos afetivos, e dentre estes, dois tipos de TAB: I e II. A distinção entre tipos I e II foi feita inicialmente por DUNNER et al. em 1976, e são caracterizados por episódios de depressão e mania (tipo I), e depressão e hipomania (tipo II).

Outros autores, utilizando o conceito de espectro bipolar, já descreveram outras formas e manifestações do TAB. KLERMAN em 1981 descreveu o TAB tipo III como episódios depressivos recorrentes com virada maníaca ou hipomaníaca secundária ao uso de antidepressivos. AKISKAL e PINTO (1999) foram mais além, descreveram o TAB tipo I ½, caracterizado por depressão e hipomania protraída (muito prolongada); tipo II ½, caracterizado por depressão e temperamento ciclotímico; tipo III ½, com depressão e

hipomania associada ao uso de álcool ou drogas e, finalmente o tipo IV, apresentando depressão (geralmente de aparecimento tardio) e temperamento hipertímico (AKISKAL e PINTO, 1999).

Uma parte dos pacientes apresenta os primeiros sintomas do TAB antes dos 25 anos de idade, e às vezes, até mesmo durante a infância e adolescência, quando o diagnóstico diferencial torna-se difícil e o subdiagnóstico frequente (FAEDDA et al., 2004). Uma das dificuldades no estabelecimento da idade de início da doença são os diferentes critérios utilizados nos estudos para determinar o início da doença (primeiros sintomas, primeiro episódio afetivo, primeira internação ou primeiro tratamento psiquiátrico).

Existem também diferenças na apresentação de alguns aspectos clínicos do TAB com início em idade mais avançada quando comparados com os sintomas com início em jovens, levando alguns autores à hipótese de que o TAB de início tardio seria um subtipo desta doença (SCHURHOFF et al., 2000; MOORHEAD e YOUNG, 2003). Os indivíduos que apresentam o primeiro episódio afetivo em idade precoce apresentam com maior frequência sintomas psicóticos e história familiar positiva para TAB (SCHURHOFF et al., 2000; MOORHEAD e YOUNG, 2003). Além destas diferenças em relação à idade de início, pouco se sabe sobre outras diferenças durante a evolução do TAB entre a população adulta e a idosa.

Os primeiros episódios afetivos geralmente apresentam um tempo maior de intervalo entre eles, podendo atingir grandes períodos assintomáticos especialmente entre os três primeiros episódios. No decorrer da doença há um aumento progressivo desta frequência com menor duração entre os episódios (SUPPES et al. 2000). Uma hipótese para este aumento da frequência é o mecanismo conhecido por *kindling* ("alastramento") (POST, 1992), embora nem todos os pacientes sigam este padrão durante a evolução do TAB. O *kindling* é um fenômeno inicialmente observado nos estudos neurofisiológicos da

epilepsia, onde estímulos repetitivos sublimiares de certas áreas cerebrais culminariam em crise convulsiva ou, no caso do TAB, em episódio afetivo.

1.1.3 Achados de neuroimagem estrutural

Nos últimos anos, novas técnicas de obtenção e análise de imagens cerebrais têm aumentado ainda mais a procura por um substrato anatômico para os transtornos afetivos, e mais recentemente para o transtorno bipolar. Nesta busca de evidências de alterações cerebrais estruturais, a técnica mais amplamente utilizada hoje em dia é a ressonância magnética do crânio (RMC).

Em adultos com TAB, estudos controlados com grupo de sujeitos saudáveis evidenciam não só anormalidades generalizadas e pouco específicas como alargamento de ventrículos (ANDREASEN et al., 1990; ELKIS et al., 1995) e atrofia cortical (LIM et al., 1999; BAMBRILLA et al., 2001), mas também alterações envolvendo áreas cerebrais mais específicas relacionadas à regulação do humor e emoções.

Dentre as regiões específicas cerebrais, o córtex pré-frontal é uma das regiões mais freqüentemente associadas ao modelo neuroanatômico de regulação do humor. Inúmeros estudos com pacientes bipolares mostraram menores volumes do córtex pré-frontal (SAX et al., 1999; LOPEZ-LARSON et al., 2002), do córtex pré-frontal subgenuar (DREVETS et al., 1997; HIRAYASU et al. 1999; SHARMA et al., 2003), e do cíngulo anterior (Sassi et al., 2002; DORIS et al., 2004; LYOO et al., 2004), embora nem todos conseguiram replicar estes achados (BRAMBILLA et al., 2002).

Já em relação as possíveis alterações em lobo temporal os achados são menos consistentes. Alguns estudos encontraram tanto diminuição (HAUSER et al., 1989; ALTSCHULER et al., 1991) quanto aumento (HARVEY et al., 1994; PEARLSON et al., 1997, ROY et al., 1998) no volume total do lobo temporal. Outros ainda, não encontraram

qualquer alteração (JOHNSTONE et al., 1989; HAUSER et al., 2000; SWAYZE et al., 1992; ALTSHULER et al., 2000). Na região medial temporal, há relatos de três grupos diferentes de pesquisa que constataram aumento volumétrico em amígdala esquerda (ALTSCHULER et al., 1998; ALTSHULER et al., 2000; STRAKOWSKI et al., 1999; BRAMBILLA et al., 2003), porém outros autores encontraram uma diminuição de volume nesta região (BLUMBERG et al., 2003). Apenas um estudo evidenciou aumento em hipocampo direito em pacientes bipolares adultos (SWAYZE et al., 1992), enquanto a grande maioria não demonstrou qualquer diferença nesta região entre pacientes bipolares e controles (HAUSER *et al.*, 1989; STRAKOWSKI *et al.*, 1999; ALTSHULER *et al.*, 2000; BRAMBILLA *et al.*, 2003).

Dois estudos demonstraram um menor volume do corpo caloso em pacientes bipolares adultos (COFFMAN et al., 1990; BRAMBILLA et al., 2003), achado este não encontrado em estudos com pacientes unipolares (BRAMBILLA et al., 2003; LACERDA et al., 2005). Esta redução volumétrica do corpo caloso em bipolares poderia levar a uma comunicação interhemisférica prejudicada e desta forma estarem envolvidas na etiologia do TAB.

O tálamo é uma estruturada fundamental no circuito anatômico cerebral envolvido na fisiopatologia dos transtornos de humor, porém a maioria dos estudos com RMC estrutural em bipolares adultos falharam em encontrar anormalidades talâmicas (STRAKOWSKI et al., 1993; SAX et al., 1999; CAETANO et al., 2001). Apenas dois estudos evidenciaram um maior volume do tálamo em pacientes com TAB quando comparados com controles (DUPONT et al., 1995; STRAKOWSKI et al., 1999).

Os volumes dos gânglios da base em paciente bipolares estão preservados em grande parte dos estudos (SWAYZE et al., 1992; BRAMBILLA et al., 2001; SOARES et

al., 2003), porém AYLWARD et al. (1994) encontraram maior volume do núcleo caudado e STRAKOWSKI et al. (1999) do estriado nestes pacientes.

A grande maioria dos estudos de neuroimagem avaliando hiperintensidade de substância branca em pacientes bipolares encontrou maior frequência em pacientes quando comparados a controles (ALTSHULER et al., 1995; MOORE et al., 2001), e estavam associados ao sexo feminino, múltiplas internações psiquiátricas e evolução clínica mais grave (SILVERSTONE et al., 2003).

A tabela 01 mostra os principais estudos de neuroimagem estrutural e seus achados, realizados em pacientes bipolares adultos.

Um subgrupo de pacientes com TAB que tem sido intensamente estudado recentemente são as crianças e adolescentes. Em estudos onde são comparados a controles saudáveis, não foi evidenciada atrofia cerebral generalizada (FRIEDMAN et al., 1999; Delbello et al., 2004), mas há relato de uma associação indireta entre idade e volume cerebral total de substância cinzenta, evidenciando uma perda progressiva de substância cinzenta com a idade (BRAMBILLA et al., 2001). Em pacientes com múltiplos episódios de mania foram observados alargamento ventricular (STRAKOWSKI et al., 2002) e hiperintensidade de sinal da substância branca (BOTTERON et al., 1995; LYOO et al., 2002; PILLAI et al., 2002). Achados em lobo frontal são sugestivos de preservação do córtex pré-frontal (CHANG et al., 2005b, SANCHES et al., 2005), menores volumes do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DICKENSTEIN et al., 2005) e do giro do cíngulo anterior esquerdo (WILKE et al., 2004; KAUR et al., 2005). Em lobo temporal, foram relatados preservação do volume hipocampal (BLUMBERG et al., 2003b; CAETANO et al., 2004b; CHEN et al., 2004; DELBELLO et al., 2004; CHANG et al., 2005a) e menores volumes de amígdala (BLUMBERG et al., 2003b; DELBELLO et al., 2004; CAETANO et al., 2004b; CHANG et al., 2005).

Tabela 01 – Principais estudos de neuroimagem em pacientes bipolares adultos.

Autores	Ano	Principais achados
Rosso et al.	2007	Amígdala ↑
Lyoo et al.	2006	Cíngulo esquerdo↓, córtex frontal↓ Córtex occipital↓
El-Badri et al.	2006	Lobo temporal ↓
Doris et al.	2004	Cíngulo anterior ↓
Lyoo et al.	2004	Cíngulo anterior ↓
Sharma et al.	2003	Córtex pré-frontal subgenua ↓
Brambilla et al.	2003	Amígdala ↑
Blumberg et al.	2003	Amígdala ↓
Silverstone et al.	2003	Hiperintensidade de substância branca
Brambilla et al.	2003	Corpo caloso ↓
Lopez-Larson et al.	2002	Córtex pré-frontal ↓
Moore et al.	2001	Hiperintensidade de substância branca
Bambrilla et al.	2001	Córtex cerebral ↓
Altshuler et al.	2000	Amígdala ↑
Strakowski et al.	1999	Amígdala ↑, Tálamo ↑, estriado ↑
Sax et al.	1999	Córtex pré-frontal ↓
Lim et al.	1999	Córtex cerebral ↓
Hirayasu et al.	1999	Córtex pré-frontal subgenua ↓
Altshuler et al.	1998	Amígdala ↑
Roy et al.	1998	Lobo temporal ↑
Pearlson et al.	1997	Lobo temporal direito ↑ Amígdala esquerda ↓
Drevets et al.	1997	Córtex pré-frontal subgenua ↓
Zipursky et al.	1997	Ventrículos ↑
Altshuler et al.	1995	Hiperintensidade de substância branca
Elkis et al.	1995	Ventrículos ↑
Dupont et al.	1995	Tálamo ↑
Harvey et al.	1994	Lobo temporal ↑
Aylward et al.	1994	Caudado ↑
Kato et al.	1994	Ventrículos ↑
Jurjus et al.	1993	Ventrículos ↑
Altschuler et al.	1991	Lobo temporal ↓
Andreasen et al.	1990	Ventrículos ↑
Coffman et al.	1990	Corpo caloso ↓
Hauser et al.	1989	Lobo temporal ↓

Um dos métodos mais utilizados para avaliação volumétrica em exames de ressonância magnética de pacientes psiquiátricos e neurológicos é o método de delineamento de regiões de interesse (ROI - *regions of interest*) sobre cada estrutura cerebral a ser avaliada. Este método consiste no delineamento manual de regiões cerebrais previamente selecionadas em diversos cortes consecutivos onde a estrutura de interesse estiver presente. Esta definição de bordas anatômicas é realizada de forma relativamente arbitrária, sujeita a imprecisões e podendo apresentar problemas de baixa reprodutibilidade quando o mesmo exame é avaliado por diferentes pesquisadores. Além disso, o método é demorado e trabalhoso, ficando quase impraticável a avaliação de toda substância cinzenta. A avaliação de estruturas de localização mais medial e profunda no cérebro também fica comprometida.

No intuito de superar as limitações deste método, estudos de neuroimagem funcional e estrutural nos últimos anos têm empregado alguns outros métodos automatizados para a análise das imagens. Entre estes métodos está a morfometria baseada no voxel (MBV) (*voxel-based morphometry*) (ASHBURNER e FRISTON, 2000), onde o voxel é a unidade tridimensional básica das imagens cerebrais, de volume de poucos milímetros cúbicos. Tal método também tem a grande vantagem de analisar o tecido cerebral como um todo e não somente áreas específicas determinadas *a priori* como na técnica de ROI.

Estudos utilizando a MBV em pacientes bipolares só começaram a ser realizados recentemente, com resultados bastante divergentes. Até agosto de 2007, apenas nove estudos foram conduzidos em adultos com TAB comparando-os com adultos controles (tabela 02). LYOO et al. (2004) encontraram menor densidade de substância cinzenta em cíngulo anterior esquerdo, giro frontal medial esquerdo, giro frontal inferior direito e giro pré-central direito em pacientes bipolares. Menor volume do cíngulo bilateralmente e do

córtex temporal ventromedial esquerdo, e aumento volumétrico do córtex frontoparietal e occipitotemporal esquerdo em pacientes bipolares foram descritos por LOCHHEAD et al. (2004). Ao contrário dos estudos anteriores, nos estudos de ADLER et al. (2005) e BEARDEN et al. (2007), o volume do cíngulo anterior bilateral era maior em pacientes com TAB. ADLER et al. (2005) também observaram um maior volume nos pacientes bipolares na região do córtex pré-frontal ventral bilateral e o córtex temporal (giro fusiforme) esquerdo. Neste mesmo estudo, a única região que apresentou menor volume em pacientes quando comparado a controles foi o córtex parietal superior direito.

Avaliando separadamente pacientes bipolares medicados e não medicados com adultos controles, NUGENT et al. (2006) observaram um volume menor no cíngulo posterior e giro temporal superior naqueles pacientes que não estavam em uso de medicação psiquiátrica quando comparados com aqueles medicados. Em relação ao grupo controle, os paciente medicados apresentaram menor volume no córtex orbital lateral.

Outras regiões cerebrais que demonstraram menor volume em pacientes bipolares adultos quando comparados com adultos controles em estudos com MBV foram o tálamo e caudado bilaterais (MCINTOSH et al., 2004), região temporal esquerda (CHEN et al., 2007) e substância branca em área pré-frontal (BRUNO et al., 2004).

O único estudo com MBV que demonstrou diferença significativa em alguma região temporal medial foi o de CHEN et al. (2007), que demonstrou maior volume do giro parahipocampal esquerdo em 24 adultos com TAB em comparação a 25 adultos controles.

Como descrito acima, os achados dos estudos de neuroimagem estrutural em pacientes bipolares adultos são divergentes e heterogêneos. Tais diferenças podem ser decorrentes das diversas técnicas e protocolos utilizados para as medidas volumétricas, assim como a heterogeneidade clínica dos pacientes bipolares participantes dos estudos.

Tabela 02 – Estudos de neuroimagem em pacientes bipolares adultos utilizando a técnica de Morfometria Baseado no Voxel.

Autores	Ano	n total	Principais achados
Chen et al.	2007	24 bipolares	Giro parahipocampal esquerdo ↑
		25 controles	Giro temporal médio esquerdo ↓
Bearden et al.	2007	28 bipolares	Cíngulo posterior e anterior ↑
		28 controles	Tálamo esquerdo ↑
Adler et al.	2007	33 bipolares	Córtex temporal superior/médio ↑
		33 controles	Cíngulo anterior bilateral ↑ densidade Córtex parietal posterior ↑ densidade
Nugent et al.	2006	36 bipolares	Cíngulo posterior ↓ bipolares medicados
		65 controles	Giro temporal superior ↓ bipolares medicados Cíngulo anterior bilateral ↑
Adler et al.	2005	32 bipolares	Córtex prefrontal ventral bilateral ↑
		27 controles	Córtex temporal (giro fusiforme) esquerdo ↑ Córtex parietal superior direito ↓ Cíngulo bilateral ↓
Lochhead et al.	2004	11 bipolares	Córtex temporal ventromedial esquerdo ↓
		31 controles	Córtex frontoparietal/ínsula esquerdo ↑ Córtex occipitotemporal ventral esquerdo ↑
McIntosh et al.	2004	26 bipolares	Tálamo anterior bilateral ↓
		22 controles	Corpo do caudado bilateral ↓
Bruno et al.	2004	39 bipolares	Substância branca área prefrontal ↓
		35 controles	Cíngulo anterior esquerdo ↓
Lyo et al.	2004	39 bipolares	Giro frontal medial esquerdo ↓
		43 controles	Giro frontal inferior direito ↓ Giro precentral direito ↓

Apesar do grande número de estudos em adultos e crianças/adolescentes com TAB, são escassos na literatura estudos de neuroimagem realizados exclusivamente com pacientes bipolares idosos. Até o momento nenhum estudo com MBV exclusivamente com pacientes bipolares idosos foi publicado na literatura.

BEYER et al. (2004), avaliando especificamente o volume do hipocampo em 36 idosos com TAB (média de 58 anos), evidenciaram um maior volume do hipocampo esquerdo nestes pacientes quando comparado com 29 idosos controles (média de 61 anos) (BEYER et al., 2004a). Os mesmos autores, utilizando a mesma amostra de pacientes bipolares idosos e um número maior de idosos controles (n = 35), observaram também um menor volume do caudado esquerdo nos idosos com TAB (BEYER et al., 2004b).

O único estudo que avaliou substância branca neste sub-grupo de pacientes mostrou uma maior hiperintensidade em região frontal de 40 idosos em mania em relação ao grupo controle de 15 idosos (DE ASSIS et al., 2006).

1.1.4 Tratamento Farmacológico

Os tratamentos disponíveis atualmente para o TAB são eficazes tanto nas fases depressivas, maníacas e mistas, quanto na profilaxia para prevenção de recaídas.

Nas fases agudas de depressão, mania e mista, o objetivo do tratamento é controlar a sintomatologia clínica apresentada em cada fase específica, garantindo uma estabilização com o mínimo de efeitos colaterais e com o menor risco possível de induzir uma outra fase subsequente. Geralmente as terapêuticas são mais eficazes nas fases de mania, e recomenda-se tratar os episódios com estabilizadores do humor, incluindo o lítio, valproato ou divalproato de sódio (VAL) e carbamazepina (CBZ), isoladamente ou em associações. Estas três medicações demonstraram seu efeito terapêutico em estudos duplo-cego e com placebo (GOODWIN et al., 1969; BALLENGER e POST, 1980; POPE et al., 1991).

O carbonato ou o citrato de lítio completou cinco décadas de uso na psiquiatria e se tornou ao longo desses anos a medicação mais eficaz no tratamento do TAB. Os primeiros estudos duplo-cego com lítio mostrando resultados positivos no controle da mania aguda datam de 1954 com SCHOU et al., e de 1969 com GOODWIN et al. Em 1971, o lítio foi

aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o uso terapêutico em fases de mania e, em 1974, para o uso profilático. Desde então, inúmeras publicações têm comprovado a sua importância seja em fases agudas de mania e depressão, seja em sua profilaxia. Na fase de mania sua eficácia pode chegar a 70-80% com uma latência de resposta de aproximadamente 2 a 4 semanas (SOARES et al., 2002). Estudos comparando o lítio com a CBZ e com o VAL nesta fase mostraram resultados superiores para o lítio, especialmente quando sintomas de mania “clássica” estão presentes, com humor eufórico e grandiosidade (OWNBY e GOODNICK, 1998).

O uso da CBZ no TAB foi descrito primeiramente por investigadores japoneses (OKUMA et al., 1973), e então sua eficácia foi comprovada em vários estudos duplo-cego, sendo o primeiro realizado em 1978 por BALLENGER e POST. Sua eficácia na fase de mania é de aproximadamente 60% com uso concomitante de antipsicótico e/ou lítio (KETTER et al., 1998), e de 50% quando usado como monoterapia (KETTER et al., 1992). Sua ação antimaniaca é mais rápida, com latência de resposta comparável aos antipsicóticos, de 7 a 10 dias. Já a resposta antidepressiva é mais lenta (2 a 3 semanas), e sua eficácia é muito inferior quando comparada a fase de mania (TAMADA e LAFER, 1999). Fatores considerados como preditivos de boa resposta a CBZ seriam: resposta prévia inadequada ao lítio, ausência de história familiar de TAB, ciclagem rápida e mania disfórica (KUSUMAKAR et al., 1997). Após a comprovação da eficácia da CBZ, outros anticonvulsivantes começaram a ser usados no tratamento do TAB.

O VAL vem ganhando cada vez mais espaço entre os profissionais para o manejo do TAB, principalmente por sua maior tolerabilidade. Em estudo comparativo com a CBZ em episódios de mania, o VAL mostrou ser mais bem tolerado, com início de ação mais rápida e menor necessidade de medicações adjuvantes, com praticamente a mesma eficácia (VASUDEV et al., 2000). Em relação ao lítio, alguns estudos mostram eficácia semelhante

nas fases de mania e também com melhor tolerabilidade (BOWDEN et al., 1994), porém com resposta muito inferior nas fases depressivas agudas (STRAKOWSKI et al., 2000), mostrando melhor eficácia antidepressiva durante a fase de profilaxia em pacientes cicladores rápidos (CALABRESE et al., 1992). Fatores preditivos de boa resposta ao VAL na fase aguda de mania seriam episódios mistos, cicladores rápidos, antecedentes de traumatismo crânio encefálico e lesões neurológicas, abuso de álcool e substâncias e comorbidade com transtornos ansiosos (KECK et al., 1998; STRAKOWSKI et al., 2000).

Outros estabilizadores do humor como oxcarbazepina, topiramato e lamotrigina, este último especialmente para as fases depressivas, também podem ser utilizados em associação com os anteriores (uma revisão sobre o tema pode ser encontrada em MORENO e MORENO, 1999).

Outras classes medicamentosas fazem parte do arsenal terapêutico do TAB em momentos específicos durante o tratamento. Os antipsicóticos são utilizados rotineiramente no tratamento da fase aguda de mania em associação com os estabilizadores do humor, já que estes últimos possuem um tempo de latência terapêutica entre uma a duas semanas, e para alguns pacientes é necessária a redução dos sintomas maniformes logo no início do tratamento. Sua manutenção a longo prazo pode ser freqüente, como mostram os estudos de KECK et al. (1996) e SERNYAK et al. (1997).

Antipsicóticos (ATP) de segunda geração são boas opções, especialmente quando o uso prolongado é necessário, já que há um menor risco de efeitos colaterais quando comparados com os de primeira geração. Dentre estas medicações, a olanzapina além de demonstrar eficácia na fase de mania aguda em dois estudos duplo-cego (TOHEN et al., 2000; TOHEN et al., 2002), também foi o único ATP a ser estudado na fase depressiva em outro estudo duplo-cego, que demonstrou resultados positivos (TOHEN et al., 2003). A risperidona demonstrou eficácia em mania aguda em dois estudos multicêntricos duplo-

cego com placebo (KECK et al., 1998; YATHAM et al., 2003), e a clozapina nunca foi testada em estudos duplo-cego com placebo. Outros antipsicóticos como a quetiapina, ziprasidona e aripiprazol também estão sendo avaliados com resultados satisfatórios nas fases de mania (Delbello et al., 2006; POTKIN et al., 2005; SACHS et al., 2006).

Quando a terapêutica com estabilizadores do humor isoladamente não é efetiva no tratamento da depressão bipolar, os pacientes podem precisar de uma terapêutica combinada com antidepressivos. A eficácia dos antidepressivos é muito pouco estudada na depressão bipolar, e poucos trabalhos contam com um número satisfatório de pacientes participantes do ensaio clínico (SRISURAPANONT et al., 1995). Apesar de igual eficácia, alguns agentes antidepressivos específicos são mais recomendados no tratamento da depressão bipolar por apresentarem um menor risco de causar virada maníaca ou hipomaníaca. Entre estes compostos incluem a bupropiona e os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS), especialmente a paroxetina (SACHS et al., 2000a; NEMEROFF et al., 2001).

Os benzodiazepínicos são uma opção adjuvante no tratamento do TAB. Podem ser usados na fase de mania, quando se deseja uma sedação do paciente inquieto e agitado, e na fase depressiva naqueles pacientes com sintomas ansiosos e insônia. Os principais benzodiazepínicos estudados são o clonazepam e o lorazepam, mas a maioria dos resultados em relação à eficácia são inconclusivos (BRADWEJN et al., 1990, EDWARDS et al., 1991). Em metanálise realizada em 2004 por CURTIN e SCHULZ, analisando estudos entre 1996 e 2000 com o uso destes benzodiazepínicos na mania aguda, concluiu-se que o clonazepam é eficaz e seguro no controle da mania aguda, mas os resultados continuam duvidosos em relação ao lorazepam (CURTIN e SCHULZ, 2004).

Como vimos, a variedade de tratamentos farmacológicos disponíveis e as diferentes fases da doença que necessitam de diferentes abordagens medicamentosas, fazem do

tratamento do TAB um desafio na prática clínica. No intuito de assessorar os psiquiatras e outros profissionais da saúde mental neste tratamento, vários *guidelines* e algoritmos tem sido desenvolvidos no decorrer dos últimos anos (GOLDBERG, 2000; Sachs et al., 2000b; Goodwin e Young, 2003), mas sem uma concordância expressiva quando comparados ao tratamento prescrito por psiquiatras ambulatorialmente (LIM et al., 2001).

1.1.5 Transtorno Afetivo Bipolar em Idosos

Em 2002 existia mais de 620 milhões de pessoas com idade superior a 60 anos (10% da população) e em 2050 estima-se o triplo deste valor (21% da população), mostrando uma grande revolução demográfica, com uma participação cada vez maior dos idosos em nossa sociedade (UN, 2002). No Brasil, este processo de envelhecimento populacional tem sido mais intenso desde o final da década de 60 (RAMOS et al, 1987). Apesar deste panorama, não há na literatura muitas informações sobre o TAB nesta população, com poucos estudos analisando o curso e as características clínicas da doença nestes indivíduos.

Também não existem até o momento estudos controlados sobre terapêutica medicamentosa específica nos pacientes bipolares idosos, e como vimos anteriormente, os estudos de neuroimagem são escassos.

1.2 Carbonato de Lítio

O lítio é um elemento químico, de símbolo Li, que pertence ao grupo IA da Tabela periódica, no qual se incluem os metais alcalinos. É um metal leve, de brilho prateado, encontrado principalmente em rochas magmáticas da crosta terrestre numa proporção de 0,002%.

Vários compostos de lítio têm aplicações práticas. O hidrido de lítio (LiH), sólido branco e cristalino, é fonte de hidrogênio, que é liberado instantaneamente quando tratado com água. O estearato de lítio, componente de lubrificantes, é também usado em esmaltes para porcelanas e baterias. Os cloretos e brometos são utilizados em sistemas de refrigeração.

O carbonato de lítio (Li₂CO₃) é o composto predominantemente utilizado de forma terapêutica na psiquiatria.

1.2.1 História

Desde a antigüidade utilizavam-se águas alcalinas em cuja composição havia lítio, entre outros metais, como proposta terapêutica para algumas moléstias, entre as quais a excitação ‘maníaca’ (GOODWIN & JAMISON, 2007). Galeno, em 200 AC, prescrevia banhos em fontes alcalinas para pacientes agitados ou eufóricos. “*Spas*” no norte da Itália eram conhecidos destinos desses pacientes (GEORGOTAS & GERSHON, 1981). Pouco mais de dois mil anos após, descobriu-se que estas águas eram ricas em sais de lítio.

José Bonifácio de Andrade, governante do período Brasil imperial e cientista, em suas pesquisas na Suécia encontrou compostos minerais até então desconhecidos (APUD EL-MALLAKH, 1996). Um destes, chamado de petalita, apresentava em 4% de sua composição um metal alcalino até então desconhecido, conforme pesquisas subseqüentes dos químicos suecos Baron Jons Jacob Berzelius e Johan August Arfwedson em 1817. Berzelius batizou este novo metal de “lithia” e depois o químico britânico HUMPHRY DAVY, o primeiro a isolar este mineral, mudou seu nome para lítio. (<http://www.webelements.com/webelements/elements/text/Li/xtal.html>). Seu nome deriva

da palavra grega *lithos*, que significa “pedra”, pois acreditava-se que só estava presente em pedras. Mais tarde, foi detectado também em plantas e organismos animais.

A utilização terapêutica inicial do lítio em 1840, na forma de carbonato, destinou-se ao tratamento da gota e das doenças consideradas na época associadas ao excesso de ácido úrico no organismo (GARROD, 1859 APUD MITCHELL; HADZI-PAVLOVIC, 2000). A hipótese para essa aplicação terapêutica decorreu da observação de que o carbonato de lítio dissolvia o ácido úrico em estudos *in vitro* (GARROD, 1859 APUD MITCHELL; HADZI-PAVLOVIC, 2000). A partir de então, o uso do lítio se expandiu, tornando-se indicado, mesmo sem embasamento científico, para o tratamento de uma gama de enfermidades e como promotor de saúde. Posteriormente foi amplamente utilizado em elixires, tônicos, águas e cervejas, e até mesmo como um substituto para o sal em pacientes cardiopatas.

Devido aos casos de toxicidade, o lítio permaneceu negligenciado até as observações de John F. J. Cade na década de 40.

Cade supunha que os quadros maniformes decorriam de alterações na concentração de ácido úrico no organismo dos portadores. Partindo dessa hipótese, testou o efeito dos sais de lítio em *guinea pigs*. Percebeu que o lítio possuía nestes animais um efeito controlador da excitabilidade. Suspeita-se que o efeito observado seria decorrente de um quadro de intoxicação e não de um efeito terapêutico. Partindo dessa premissa, muito possivelmente falsa, Cade tomou lítio para se assegurar de que os efeitos colaterais não eram deletérios para humanos, com o intuito de testá-lo na prática clínica.

Desta forma, Cade realizou o primeiro estudo clínico do efeito terapêutico de lítio no controle agudo da mania. Encontrou um efeito positivo nos 10 portadores de mania em que testou a nova medicação. Esse achado foi replicado em seguida por outros pesquisadores. A metodologia empregada nesses estudos e os seus conseqüentes resultados eram questionáveis. MOGEN SCHOU et al. (1954) foram os primeiros a apresentarem

dados a favor do uso do lítio em mania aguda advindos de um estudo duplo-cego, controlado com placebo, embora sem ter uma avaliação estatística adequada. Somente a partir de 1963, com o trabalho de Maggs e posteriormente, em 1969, com GOODWIN et al., pôde-se estabelecer a superioridade do lítio em relação ao placebo de modo estatisticamente significativo. De acordo com os resultados obtidos neste estudo, aproximadamente 70% dos pacientes com quadro maniaco, tratados agudamente com lítio, apresentaram melhora significativa.

A primeira evidência a favor do efeito profilático da litioterapia surgiu com a observação de 88 pacientes, os quais haviam sofrido pelo menos 2 episódios de mania num período de 2 anos, ao longo de 6,5 anos (BAASTRUP e SCHOU, 1967). O número de episódios sofreu uma redução em média de 87% em relação à evolução prévia ao lítio ($p < 0,001$). Outro estudo importante, empregando um desenho mais elaborado, permitiu a comprovação dos achados anteriores. BAASTRUP et al. (1970) distribuíram randomicamente 84 pacientes que estavam em uso de lítio por pelo menos um ano, em dois grupos sendo que, em um deles, o lítio foi substituído por placebo. Em 6 meses de acompanhamento, os grupos diferiram significativamente em número de recaídas ($p < 0,01$). Os estudos subseqüentes, randomizados e controlados com placebo, utilizando desenho semelhante ao de BAASTRUP et al. (1970) ou utilizando observação prospectiva corroboraram a eficácia profilática da litioterapia (COPPEN et al, 1971; PRIEN et al., 1973). Em virtude desses estudos, em 1974 o uso profilático do lítio no TAB foi aprovado pelo FDA.

O lítio também tem sido empregado com sucesso como antidepressivo ou para potencializar os efeitos de outros antidepressivos (KILTS, 1998; KILTS, 2000). Alguns estudos ainda sugerem efeitos terapêuticos no tratamento do transtorno esquizoafetivo

(MAJ, 1988; MILLER et al, 1979) e esquizofrenia (HIRSCHOWITZ, 1980; DELVE, 1982; ATRE-VAIDYA, 1989).

Não é exagero afirmar que o lítio inaugurou a era moderna da psicofarmacologia, antes mesmo dos antidepressivos e antipsicóticos.

1.2.2 Mecanismos de Ação

Apesar de vasta experiência clínica, só recentemente seu mecanismo de ação começou a ser melhor estudado e entendido. O sistema monoaminérgico, particularmente o serotoninérgico, tem sido implicado de modo consistente em sua ação (EL-MALLAKH, 1996; MANJI e LENOX, 1998). Segundo a literatura, a ação principal de drogas utilizadas na estabilização de humor ocorre basicamente a nível intracelular, sobre as vias de transdução de sinal (MANJI et al., 1999; JOPE, 1999; LENOX e HAHN, 2000).

Um dos mecanismos de ação intracelular mais conhecido e proposto é a inibição das Inositol Monofosfatases (IMPA1 e IMPA2) e Polifosfatases (INPP1), levando à depleção de mio-inositol, o que leva a uma cascata de eventos, passando pela ativação de Proteína-quinase-C (PKC), que culminaria na ativação de fatores indutores ou supressores da transcrição gênica (MANJI et al., 1999). INPP1 faz parte do sistema de sinalização da fosfolipase C e postula-se ser sítio de ligação do lítio, o que influenciaria sua atividade bloqueando-a da mesma forma que faz com as monofosfatases.

O lítio estabiliza a proteína heterotrimérica que compõe as Proteínas G, intermediárias entre os receptores sinápticos e os segundos mensageiros intracelulares, mais especificamente suas subunidades G α e G β /11 (MANJI e LENOX, 1999; WILLIAMS e HARWOOD, 2000). O lítio também atenua a atividade da Adenyl Cyclase, enzima ligada ao complexo Receptor/Proteína G (JOPE, 1999).

A redução da concentração intracelular de um dos substratos da Proteín-quinase C (PKC), o *Myristoylated Alanine-Rich C Kinase Substrate* (MARCKS) ocorre na presença de lítio, efeito este compartilhado pelo valproato, através da ativação da PKC. MARCKS tem a função de regular a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica e coordenar a distribuição de microtúbulos no interior da células influenciando a neuroplasticidade (LENOX et al., 2000; VADNAL e PARTHASARATHY, 1995; WATSON e LENOX, 1997; WATSON et al., 1998).

1.2.3 Ação neuroprotetora

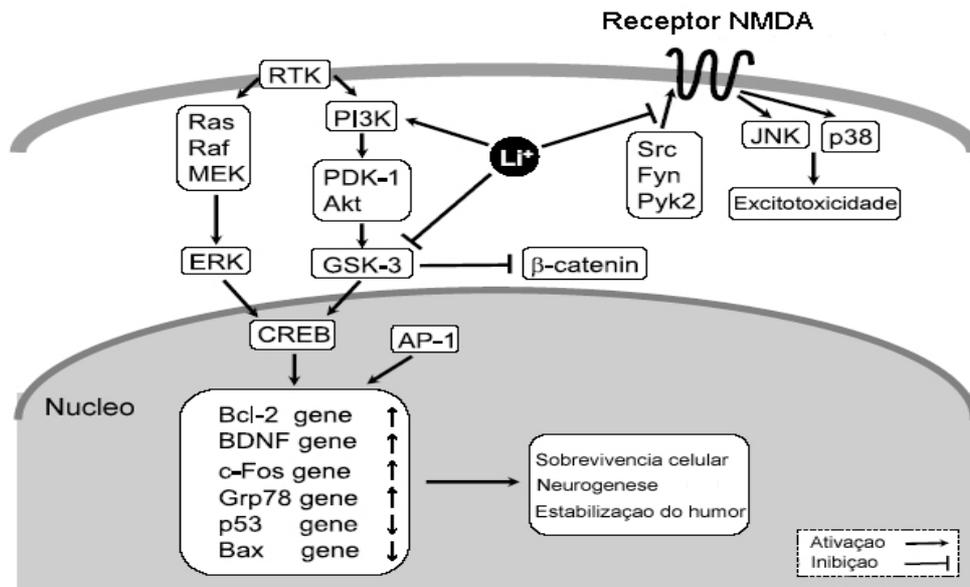
Mais recentemente, em estudos *in vivo* e *in vitro*, observou-se que o lítio tem efeitos neuroprotetores e neurotróficos importantes através de vários mecanismos de ação (figura 1). Um dos principais mecanismos de ação é a inibição da enzima glicogênio-sintetase-quinase-3-beta (GSK-3-beta), responsável pela síntese de glicogênio e fosforilação da proteína tau (HONG, 1997; MANJI et al, 1999; BHAT et al., 2004; GOMEZ-RAMOS et al., 2006). A proteína tau hiperfosforilada é um dos principais constituintes dos emaranhados neurofibrilares, que juntamente com as placas amilóides são os constituintes anatomopatológicos da Doença de Alzheimer (DA). Estas alterações são marcantes em estruturas do lobo temporal medial como mostra diversos estudos de neuroimagem em pacientes com DA (BUCKNER et al., 2005).

Dessa forma, tem-se especulado se a ação do lítio sobre a diminuição da fosforilação da tau e conseqüentemente sobre a diminuição da formação de emaranhados neurofibrilares poderia retardar o aparecimento da Doença de Alzheimer em pessoas predispostas (TATEBAYASHI et al., 1999; FORLENZA, 2000; CHUANG, 2004).

O tratamento a longo prazo com lítio também aumenta a expressão de fatores neurotróficos e neuroprotetores, principalmente *cAMP related element binding protein*

(CREB), proteína bcl-2 (*B cell lymphoma*), MAP-quinases e *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) (MANJI et al., 1999; MANJI et al., 2000; FUKUMOTO et al., 2001; CHUANG, 2004; ROWE e CHUANG, 2004).

Figura 1 – Mecanismos de neuroproteção do lítio.



Adaptado de Wada et al., 2005.

Os principais estudos *in vitro* e *in vivo* demonstrando os efeitos neuroprotetores do lítio estão listados nas tabelas 03 e 04.

Devido as crescentes evidências e publicações a respeito deste efeito, teorias tem sido propostas no qual o lítio seria responsável por uma menor taxa de morte neuronal e grande efeito neurotrófico, mostrando menor diminuição volumétrica do parênquima cerebral na população idosa.

Tabela 03 – Efeitos neuroprotetores do lítio em estudos *in vitro*.

Efeitos e mecanismos de ação do lítio	Referências
1. Prolongamento da sobrevivência dos neurônios GABA	Volante et al., 1994
2. Inativação do GSK-3 β (<i>Glycogen Synthase kinase-3β</i>)	Phiel et al., 2003; Hoshi et al., 2003; Su et al., 2004; Jordà et al., 2005; Bhat et al., 2000; Mora et al., 2001; Carmichael et al., 2002; Klein et al., 1996; Jope et al., 2004; Jope, 2003; Grimes et al., 2001
3. Prevenção da excitotoxicidade induzida no receptor NMDA	Nonaka et al., 1998; Chaleeka-Franaszek et al., 1999; Hashimoto et al., 2002; Kopnisky et al., 2003; Shao et al., 2005; Chen et al., 2003; Hashimoto et al., 2002; Hashimoto et al., 2004
4. Aumento da proteína citoprotetora Bcl-2	Wei et al., 2000; Hiroi et al., 2005; Chen et al., 1999; Chen e Chuang, 1999; Huang et al., 2003
5. Inibição da expressão gênica de p53 e Bax (pró-apoptose)	Chen e Chuang, 1999
6. Aumento do BDNF (<i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i>)	Hashimoto et al., 2002; Hashimoto et al., 2004
7. Ativação do P13K (fosfoinositídeo 3-quinase)	Chaleeka-Franaszek et al., 1999
8. Inibição da c-JNK (<i>c-Jun N-terminal kinase</i>) e p38 (pró-apoptose)	Chen et al., 2003
9. Ativação da proteína CREB (<i>Cyclic AMP-responsive Element Binding</i>)	Kopnisky et al., 2003; Grimes et al., 2001
10. Neurogênese	Hashimoto et al., 2004; Huang et al., 2003; Hashimoto et al., 2003; Kim et al., 2004; Laeng et al., 2004
11. Conversão de dendritos em axônios	Jiang et al., 2005
12. Inibição da fosforilação da proteína tau	Hong et al., 1997
13. Inibição da secreção e produção da β -amilóide	Su et al., 2004; Phiel et al., 2003; Alvarez et al., 2002; Sun et al., 2002
14. Prevenção de “estresse” do retículo endoplasmático	Hiroi et al., 2005

Adaptado de Wada et al., 2005

Tabela 04 – Efeitos neuroprotetores do lítio em estudos *in vivo*.

Efeitos e mecanismos de ação do lítio	Referências
1. Prevenção de fenômenos isquêmicos Mecanismo não determinado Aumento da Hsp70 Inibição da excitotoxicidade induzida no receptor NMDA pela Src, Fyn e Pyk2 (<i>Prolinerich Tyrosine Kinase-2</i>)	Nonaka e Chuang, 1998 Ren et al., 2003 Ma e Zhang, 2003; Ma et al., 2004
2. Aumento do BDNF (<i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i>)	Fukumoto et al., 2001; Jacobsen e Mork, 2004; Son et al., 2003
3. Ativação da proteína CREB, BDNF, TrkB (receptor do BDNF) e Bcl-2	Son et al., 2003
4. Ativação do ERK (<i>extracellular signal-regulated kinase</i>) e CREB	Kim et al., 2004
5. Inibição da fosforilação da proteína tau pelo GSK-3	Perez et al., 2003; Mudher et al., 2004; Noble et al., 2005
6. Proteção contra a diminuição do Bcl-2 e o aumento da Bax	Youdin e Arraf, 2004
7. Aumento Bcl-2	Wei et al., 2001; Senatorov et al., 2004
8. Neurogênese	Chen et al., 2000; Kim et al., 2004; van Praag et al., 2002

Adaptado de Wada et al., 2005

1.2.3.1 Estudos de neuroimagem

No intuito de estudar este efeito neurotrófico, MOORE et al. (2000) mediram o volume da substância cinzenta em pacientes bipolares, antes e depois do uso de lítio e demonstraram através de exame de ressonância magnética cerebral que houve um aumento de aproximadamente 3% deste volume após quatro semanas de uso de lítio (litemia média=0,8meq/L). Porém o número de pacientes participantes deste estudo foi de apenas 10 indivíduos, diminuindo o poder estatístico destes achados (MOORE et al., 2000).

Posteriormente, SASSI et al., em 2002, avaliaram também através de ressonância magnética cerebral, o volume da substância cinzenta de 12 pacientes bipolares não tratados com lítio, 17 pacientes em uso de lítio, e 46 indivíduos saudáveis. Observaram que o volume total da substância cinzenta foi significativamente maior nos pacientes em uso de lítio quando comparados aos pacientes bipolares sem uso de lítio ($p = 0,003$), bem como com o grupo controle ($p < 0,001$) (SASSI et al., 2002).

Em 2007, BEARDEN et al. avaliaram 20 pacientes bipolares adultos usuários de lítio também por curto período de tempo (por pelo menos duas semanas), oito não usuários de lítio há pelo menos um mês e 28 sujeitos controles, utilizando a técnica de Morfometria Baseada no Voxel (BEARDEN et al., 2007). É o único estudo publicado comparativo com lítio a utilizar esta técnica até o momento. Dos 28 pacientes bipolares, 60,7% estavam eutímicos no momento do estudo. As áreas de substância cinzenta que estavam maiores no grupo com lítio foram o cíngulo anterior bilateral (esquerdo $p = 0,01$; direito $p = 0,004$) e a região frontal dorsolateral bilateral (esquerdo $p = 0,01$; direito $p = 0,003$) quando comparado com o grupo controle, e o cíngulo anterior direito ($p = 0,02$) quando comparado com o grupo de pacientes sem lítio.

Avaliando especificamente o hipocampo, YUCEL et al. compararam esta região entre 12 pacientes bipolares adultos em uso de lítio por uma a oito semanas, sete pacientes

bipolares em uso de valproato ou lamotrigina por uma a oito semanas, nove pacientes bipolares sem medicação há pelo menos cinco dias e 30 adultos controles (YUCEL et al., 2007). A única diferença foi observada entre os grupos em uso de lítio e o grupo controle, com um volume do hipocampo bilateralmente maior no primeiro grupo (YUCEL et al., 2007). Os autores salientam a importância de estudos que avaliem também qual o efeito do uso mais prolongado do lítio, por meses ou anos, nestas regiões cerebrais, e não somente por algumas semanas como os estudos até o momento foram desenvolvidos.

As regiões do hipocampo e amígdala fazem parte de uma rede de estruturas interconectadas que modula o comportamento emocional e são de grande importância para a consolidação da memória declarativa (BUCKNER et al., 2005). O cíngulo posterior e o pré-cuneus têm conexões recíprocas com esta rede de estruturas, e estudos com pacientes com DA mostram que o hipometabolismo destas áreas é um forte indicador de alterações cognitivas precoces nestes pacientes (HIRAO et al., 2006; JONES et al., 2006).

Os efeitos do uso terapêutico prolongado do lítio na função cognitiva e nestas áreas cerebrais associadas à perda de memória em pacientes bipolares idosos ainda são desconhecidos.

2. OBJETIVOS

1. Avaliar e comparar através de exame de Ressonância Magnética Cerebral (RMC), utilizando a técnica de Morfometria Baseada no Voxel (MBV), o volume total de substância cinzenta e das regiões relacionadas a memória (hipocampo/parahipocampo, amígdala, cíngulo posterior e pré-cúneo) entre três grupos: pacientes idosos com Transtorno Afetivo Bipolar em uso prolongado de lítio, pacientes bipolares idosos sem o uso do lítio e idosos controles.
2. Avaliar e comparar através de RMC, utilizando a MBV, possíveis alterações volumétricas de substância cinzenta entre pacientes idosos com Transtorno Afetivo Bipolar e idosos controles.

3. HIPÓTESES

1. Pacientes idosos com Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) apresentam diminuições volumétricas em substância cinzenta na região pré-frontal, região temporal medial e cíngulo anterior quando comparados a idosos controles.
2. Pacientes idosos com TAB em uso prolongado de lítio apresentam maior volume total da substância cinzenta e das regiões cerebrais analisadas relacionadas a memória (hipocampo, giro parahipocampal, amígdala, pré-cúneo e cíngulo posterior) quando comparados a pacientes com TAB sem uso recente de carbonato de lítio.

4. MÉTODOS

4.1 Seleção da Amostra

4.1.1 Idosos com TAB

A amostra foi constituída por pacientes com diagnóstico de TAB de acordo com os critérios diagnósticos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (OMS, 1993), com idade superior a 60 anos, que já fizeram pelo menos uma consulta ambulatorial no Instituto de Psiquiatria do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) ou no Centro de Atenção Integrada de Saúde Mental da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (CAISM-ISCMSP). A relação de tais indivíduos foi obtida no setor de Arquivos Médicos, selecionando aqueles com diagnóstico de TAB (códigos F-31.0 a F-31.9 pela CID-10) com 60 anos já completos.

O diagnóstico de TAB foi confirmado através da utilização do *Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness* (OPCRIT) (McGUFFIN et al., 1991). Uma descrição detalhada sobre este instrumento encontra-se no item 4.3.5.

Todos os pacientes assinaram consentimento informado antes de participarem do estudo (anexo C), e este foi realizado após aprovação pelas Comissões de Ética de ambas as instituições (CAPPesq-HC-FMUSP nº 155/02, CEP-ISCMSP nº 243/02) (anexo D).

Os pacientes deveriam estar eutímicos no momento da avaliação, e foram divididos em dois grupos. No primeiro grupo fizeram parte aqueles atualmente em uso de carbonato de lítio e com história de uso prolongado desta medicação, caracterizado por um período de no mínimo seis meses de uso contínuo. Foi realizada coleta de 5 ml de sangue venoso para confirmar o uso do lítio através de sua dosagem sérica. O outro grupo foi constituído por pacientes que não estavam em litioterapia há pelo menos seis meses.

Critérios de exclusão para os pacientes com TAB

1. Pacientes com história prévia de acidente vascular cerebral ou outras patologias neurológicas do sistema nervoso central evidenciadas na história clínica ou demonstradas pelo exame de RMC.
2. Abuso de álcool nos 6 meses anteriores ao estudo ou diagnóstico de dependência de álcool ou drogas em qualquer momento da vida.
3. Pacientes em fase de mania ou depressão.
4. Presença de outro diagnóstico psiquiátrico (Eixo I).
5. Eletroconvulsoterapia nos últimos seis meses.
6. Pacientes com contra-indicação para realizar RMC:
 - Uso de marca-passo cardíaco
 - Uso de clipe metálico em aneurisma
 - Uso de próteses metálicas
 - Ferimento com permanência de projétil de arma de fogo
7. Pacientes que se recusarem a assinar o consentimento livre e esclarecido onde constam os procedimentos a serem realizados.

Foram selecionados 302 indivíduos com TAB nas duas instituições (223 no Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP e 79 na Unidade de Idosos do CAISM-ISCMSP).

Destes, 68 (22,5%) não foram localizados com as informações disponíveis no prontuário e no registro, mesmo após envio de telegrama, 17 pacientes (5,6%) já haviam falecido, nove pacientes (3%) recusaram a realizar entrevista clínica, oito pacientes (2,6%) apresentavam doença clínica incapacitante que os impediram de participar, oito prontuários (2,6%) não foram localizados, três pacientes (1%) estavam institucionalizados e dois (0,7%) estavam internados em outros hospitais psiquiátricos, impossibilitando-os de participar do estudo. Além disso, 52 pacientes (17,2%) não apresentavam diagnóstico de TAB após a revisão dos prontuários (apesar de constar este diagnóstico no setor de Arquivos Médicos), e sim diagnósticos de transtorno depressivo ($n = 30$, 9,9%), transtorno depressivo recorrente ($n=11$, 3,6%), transtorno de ansiedade ($n = 5$, 1,7%), síndrome demencial ($n = 3$, 1%), transtorno mental orgânico ($n = 1$, 0,3%) e esquizofrenia ($n = 1$, 0,3%).

Assim, 135 pacientes idosos e seus familiares foram entrevistados. Destes pacientes, 71 (52,6%) foram excluídos do estudo pelos seguintes motivos: recusaram a fazer o exame de RMC ($n = 16$; 11,9%), estavam em fase depressiva segundo a escala MADRS ($n = 16$; 11,9%), estavam em fase de mania segundo a escala de Young ($n = 8$; 5,9%), apresentavam alguma comorbidade psiquiátrica de eixo I ($n = 8$; 5,9%), história de AVC ($n = 6$; 4,4%), diagnóstico de Parkinson ($n = 6$; 4,4%), presença de pino ou prótese metálica ($n = 4$; 3%), demência de Alzheimer ($n = 2$; 1,5%), eletroconvulsoterapia (ECT) nos últimos seis meses ($n = 2$; 1,5%), marcapasso cardíaco ($n = 2$; 1,5%), restrito ao leito ($n = 1$; 0,7%).

O exame de RMC foi realizado então em 64 pacientes bipolares idosos, 38 (59,4%) procedentes do HC-FMUSP e os demais do CAISM-ISCMSP.

Das 64 imagens obtidas, sete foram excluídas da amostra devido a artefatos ($n = 3$), coleção subdural ($n = 1$), meningioma ($n = 1$), lesão isquêmica ($n = 1$) e lesão em lobo

frontal (n = 1). Os pacientes que apresentaram as lesões neurológicas encontradas na RMC foram encaminhados para avaliação e investigação neurológica ou neurocirúrgica.

Desta forma, o número final de imagens de pacientes bipolares que foram analisadas no presente estudo foi de 57.

4.1.2 Idosos controles

O grupo controle foi constituído por indivíduos da comunidade acima de 60 anos, sem qualquer diagnóstico psiquiátrico segundo o CAMDEX (ROTH et al., 1986), de ambos os sexos.

Critérios de exclusão para os idosos controles

1. Pacientes com história prévia de acidente vascular cerebral ou outras patologias neurológicas do sistema nervoso central evidenciadas na história clínica ou demonstradas pelo exame de RMC.
2. Abuso de álcool nos 6 meses anteriores ao estudo ou diagnóstico de dependência de álcool ou drogas em qualquer momento da vida.
3. Pacientes com diagnóstico psiquiátrico.
4. Pacientes com contra-indicação para realizar RMC.
5. Pacientes que se recusarem a assinar o consentimento livre e esclarecido onde constam os procedimentos a serem realizados.

Foram avaliados 25 idosos da comunidade e todos eles realizaram exame de RMC. As imagens de dois indivíduos apresentaram grande artefato de movimento e outro indivíduo apresentou coleção subdural que impossibilitou suas inclusões na análise final. O participante com a coleção subdural foi encaminhado prontamente para avaliação neurológica.

Assim, foram analisadas imagens de 22 idosos controles participantes do estudo.

4.2 Obtenção das informações

Os prontuários foram analisados desde o primeiro contato dos pacientes com os serviços. Posteriormente, todos os pacientes e pelo menos um familiar próximo foram convocados para serem entrevistados pelo mesmo médico psiquiatra, no intuito de confirmar e completar as informações obtidas.

Os dados sociodemográficos incluíram idade, sexo, estado civil, escolaridade, condição socioeconômica e cor (raça). A raça foi determinada utilizando critérios físicos analisados pelo mesmo psiquiatra, como cor da pele, olhos e cabelos, tipo de cabelo e formato do nariz. Quatro sub-divisões étnicas foram utilizadas: branco (europeu), negro (africano), pardo e asiático.

Foi realizada anamnese sobre patologias clínicas atuais e pregressas dos pacientes. Em relação à história psiquiátrica, foram pesquisados os seguintes itens: idade de início (caracterizada pelo primeiro episódio afetivo apresentado) e polaridade do primeiro episódio do TAB; anos de história da doença; número de episódios afetivos apresentados durante a vida; número de internações psiquiátricas (considerando somente internações em enfermaria e não em pronto socorro); presença e número de tentativas de suicídio; tempo de remissão nos pacientes eutímicos no momento da avaliação; presença de sintomas psicóticos; terapêutica com ECT; e uso atual e progresso de psicofármacos e substâncias psicoativas.

Presença de estado misto em algum momento da evolução do TAB foi verificada somente através de informações do prontuário, e não em entrevistas com paciente e/ou familiares devido à dificuldade de caracterizar este episódio de maneira retrospectiva. História mórbida familiar (HMF) em relação a antecedentes psiquiátricos em familiares de 1º e 2º grau foi também investigada.

Um roteiro com todas as informações descritas acima foi utilizado para garantir que fossem pesquisadas de uma maneira uniforme a todos os pacientes e familiares (ANEXO E). História familiar psiquiátrica, história clínica do indivíduo e medicações psiquiátricas foram pesquisadas através de um *checklist* para evitar quaisquer esquecimentos pelos indivíduos entrevistados (pacientes e/ou familiares). Os psicofármacos foram perguntados tanto com o nome do princípio ativo como com todos seus nomes comerciais.

4.3 Escalas e questionários utilizados

Para identificar se os pacientes estavam eutímicos no momento do estudo, foram aplicadas as escalas de Mania de Young (YOUNG et al., 1978), e a escala de Depressão de Montgomery-Åsberg – MADRS (MONTGOMERY e ÅSBERG, 1979).

Uma breve descrição de cada um desses instrumentos, assim como do IQCODE, do CAMDEX, do OPCRIT e da avaliação sócio-econômica encontra-se descrita abaixo.

4.3.1 Escala de Mania de Young

Os sintomas maniformes foram avaliados com a escala de mania de Young, desenvolvida em 1978 e constituída por 11 itens graduados em 5 níveis de gravidade crescente (ANEXO F). Eram considerados eutímicos, não em fase de mania, aqueles pacientes com escore inferior a sete. Atualmente é a escala mais utilizada por pesquisadores na avaliação de sinais e sintomas das fases de mania.

4.3.2 Escala de Depressão Montgomery-Åsberg (MADRS)

A escala de Depressão de Montgomery-Åsberg foi desenvolvida na Inglaterra e Suécia com 106 pacientes com diagnóstico de depressão, a partir da administração da Escala de Avaliação Psicopatológica Abrangente (CPRS - *Comprehensive*

Psychopathological Rating Scale). Foram selecionados os 10 itens com maior correlação com o tratamento dos pacientes, constituindo assim a escala final (ANEXO G). O escore total dos itens neste estudo mostrou alta correlação com os escores da Escala de Depressão de Hamilton-HADRS (HAMILTON, 1960). A MADRS não inclui sintomas somáticos ou psicomotores, os quais poderiam ser fatores confundidores quando estudamos populações idosas, geralmente com várias comorbidades clínicas associadas. Além disso, tem a vantagem de ser mais abrangente e sensível a modificações mais precoces nos sintomas depressivos, e ausência de itens contraditórios como alguns encontrados na HADRS (DRATCU et al., 1985).

O uso da MADRS na população idosa foi validado em 2000 por MOTTRAM et al., apresentando boa sensibilidade e especificidade em ambos os sexos. Foram admitidos como estando eutímicos em relação ao episódio depressivo aqueles pacientes com escore na MADRS ≤ 7 .

4.3.3 Questionário do Informante sobre Declínio Cognitivo nos Idosos (IQCODE)

Uma avaliação cognitiva dos pacientes bipolares idosos foi realizada através do Questionário do Informante sobre Declínio Cognitivo nos Idosos - IQCODE (*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*) (JORM e JACOMB, 1989). O IQCODE é um questionário de 26 itens que investiga, através de um familiar ou alguma pessoa próxima ao paciente, sobre mudanças no desempenho cognitivo do paciente nos últimos 10 anos (ANEXO H). O informante quantifica o desempenho do paciente em cada situação da vida diária como: “muito melhor” (escore 1), “melhor” (escore 2), “sem mudanças significativas” (escore 3), “pior” (escore 4) ou “muito pior” (escore 5). Os escores totais dos 26 itens variam de 26 a 130 pontos, e pode-se utilizar a média dos itens

para comparações entre grupos ou indivíduos. Quanto maior o escore maior o declínio cognitivo.

O IQCODE já demonstrou ser um método eficaz em identificar casos de demência tanto em pacientes internados quanto em indivíduos na comunidade, apresentando alta especificidade e sensibilidade (JORM, 1996), e confiabilidade semelhante ao Mini Exame do Estado Mental - MMSE (*Mini Mental State Evaluation*) (VILLANUEVA-IZA et al., 2003). LOUIS et al. (1999) observou que em indivíduos examinados depois de 17-24 meses da primeira avaliação, o IQCODE pôde identificar aqueles com risco de desenvolver demência. Outra vantagem é uma influência pequena da escolaridade do indivíduo avaliado com o escore final do questionário (JORM e JACOMB, 1989).

A versão em português usada neste estudo foi traduzida por um psiquiatra e uma psicóloga com experiência em versão e tradução de textos, modificada a partir das sugestões da equipe médica participante do estudo de BUSTAMANTE et al. (2003). Este estudo aplicou o IQCODE, o MMSE e a escala Bayer de atividades de vida diária (B-ADL) em pacientes com demência leve e moderada e com idosos controles. Os resultados foram comparados entre os grupos, e os pontos de corte destes questionários e escalas que refletiam maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de demência foram: MMSE ≤ 26 (sensibilidade 90%, especificidade 80,4%); IQCODE $\geq 3,41$ (sensibilidade 90%, especificidade 89%); B-ADL (sensibilidade 93,3%, especificidade 89%) (BUSTAMANTE et al., 2003).

4.3.4 *The Cambridge examination for mental disorders of the elderly (CAMDEX)*

O CAMDEX é uma entrevista estruturada para avaliação de transtornos mentais em indivíduos idosos criada por ROTH et al. (1986) da Universidade de Cambridge. Inicialmente foi elaborada para avaliação de pacientes hospitalizados e de amostras da

população geral de idosos em estudos epidemiológicos. A versão em português foi traduzida e adaptada por BOTTINO et al. (1999).

Este instrumento utiliza informações obtidas tanto com o paciente quanto com seus familiares ou acompanhantes, permitindo uma classificação diagnóstica segundo os critérios da CID-10 e do DSM-III-R.

4.3.5 *Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness (OPCRIT)*

O sistema OPCRIT foi desenvolvido por McGuffin, Farmer & Harvey em 1991 e constitui-se de uma lista de sintomas, um glossário com as definições e citações dos itens e um programa de computador que fornece o diagnóstico dos pacientes de acordo com 13 diferentes classificações diagnósticas em psiquiatria: DSM-IV, CID-10, DSM-III, DSM-III-R, RDC (*Research Diagnostic Criteria*), Critérios de St. Louis, Critérios Flexíveis para Esquizofrenia de Carpenter, Sintomas de Primeira Ordem de Schneider, Critérios Franceses para Psicoses Não-Afetivas, Critérios de Taylor e Abrams, e três classificações de esquizofrenia usadas em estudos genéticos, de Tsuang & Winokur, Crowe Farmer (McGUFFIN et al., 1991). Este sistema foi traduzido e validado para a língua portuguesa por pesquisadores europeus (AZEVEDO et al., 1999).

O OPCRIT versão para Windows 4.0 é dividido em 90 itens, sendo que os 16 primeiros correspondem a fatores de identificação (demográfica e clínica); os nove seguintes (17º a 25º) avaliam a aparência e o comportamento; os seis itens seguintes (26º a 31º) se referem à linguagem e à forma de pensamento; 22 itens (32º a 53º) a respeito do afeto e a características associadas; 18 itens (54º a 71º) avaliam crenças e idéias anormais; seis itens (72º a 77º) avaliam alterações de percepção; seis itens (78º a 83º) investigam abuso ou dependência de drogas; e, por último, sete itens se referem às características de entrevista (incluindo credibilidade das informações, insight e ligação com o entrevistador)

e do curso da doença (incapacitação, deterioração e resposta a psicotrópicos) (ANEXO I). Para a maioria dos sintomas também são avaliados o tempo de duração e sua ocorrência ao longo da doença.

Os resultados do checklist dos 90 itens, seguidos de uma entrevista semi-estruturada baseada no glossário do programa, são depois inseridos no sistema OPCRIT e geram diagnósticos nas categorias diagnósticas referentes a transtornos psicóticos e de humor.

Pela sua facilidade e precisão, este sistema tem sido progressivamente aplicado por diferentes grupos de pesquisa nos EUA e Europa (SERRETI et al., 2001; McINTOSH et al., 2001).

4.3.6 Condição Socioeconômica

A condição socioeconômica dos participantes foi obtida através de pontuações dos diversos bens materiais existentes no local de domicílio e do grau de instrução do chefe de família. A pontuação varia de 0 a 34 e quanto maior a pontuação maior o nível socioeconômico (ANEXO J). De acordo com o escore obtido, são classificados em classes A1, A2, B1, B2, C, D e E, sendo a classe A1 a de maior e a classe E a de menor condição socioeconômica (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ANUNCIANTES, 1989).

4.4 Exame de Ressonância Magnética Cerebral

Todas as imagens de Ressonância Magnética Cerebral foram adquiridas na Divisão de Diagnóstico por Imagem do Instituto do Coração (InCor) do HC-FMUSP, sob supervisão do Dr. Cláudio Campi de Castro, utilizando aparelho de Ressonância Magnética GE Signa LX 1,5T (Milwaukee, USA).

O protocolo para aquisição das imagens foi o seguinte: localização em 3 planos, com 5 cortes em cada um, TR= 45 s, TE= 1,6s , t= 0:19s, Matrix 256 x 128, Espessura: 5 mm, Espaçamento: 1mm; Sagital FSE T2, TR= 45 s , TE= 1,6 s, Matrix 256 x 128, Espessura: 5 mm, Espaçamento: 1mm. , 5 níveis incluindo apenas as porções medianas e paramedianas até o limite lateral dos núcleos da base, t=0:30s. Foi orientada no localizador coronal ou axial de maior desvio em relação ao posicionamento ideal, no intuito de corrigí-lo. Tal seqüência permitiu a adequada identificação das comissuras anterior e posterior, no corte mediano; Axial PD/T2 com 120 imagens (tamanho do voxel 0,93 X 0,93 X 2,5mm), TR 4000, TE 20-85ms 2,5mm de espessura, sem intervalo, FOV 24cm e matriz 256 X 192; Axial SPGR volume com 124 imagens (tamanho do voxel 0,86 X 0,86 X 1,5mm), TE min. com 1,5mm de espessura, sem intervalo, flip angle 20°, FOV 22cm e matriz 256 X 192. Este protocolo apresentou tempo total de aquisição de aproximadamente 25 minutos.

Os participantes receberam plugs de ouvido para amenizar o desconforto causado pelo ruído do aparelho, e o posicionamento e estabilidade da cabeça foram obtidos através de um apoio acolchoado. Os indivíduos eram monitorados durante todo o exame através de áudio dentro da sala de exame.

As imagens dos participantes foram analisadas e laudadas por um radiologista, e os laudos entregues posteriormente a eles. Aqueles pacientes que apresentaram alguma alteração no exame de RMC foram encaminhados para avaliação e investigação neurológica.

Os dados de neuroimagem foram copiados em disco óptico e em CD's, e processados e analisados estatisticamente utilizando métodos automáticos computacionais descritos a seguir.

4.5 Método de análise das imagens

Um dos métodos para avaliação volumétrica em exames de ressonância magnética de pacientes psiquiátricos e neurológicos é o método de delineamento de regiões de interesse (ROI) sobre cada estrutura cerebral a ser avaliada. Este método consiste no delineamento manual de regiões cerebrais previamente selecionadas em diversos cortes consecutivos, onde a estrutura de interesse estiver presente. Esta definição de bordas anatômicas é realizada de forma relativamente arbitrária, sujeita a imprecisões e podendo apresentar problemas de baixa reprodutibilidade, quando o mesmo exame é avaliado por diferentes pesquisadores.

Além disso, o método é cansativo e trabalhoso, ficando quase impraticável a avaliação de toda substância cinzenta. A avaliação de estruturas de localização mais medial e profunda no cérebro também fica comprometida.

No intuito de superar as limitações destes métodos, estudos de neuroimagem funcional e estrutural nos últimos anos têm empregado outros métodos automatizados para a análise das imagens. Entre estes métodos está a morfometria baseada no voxel (MBV) (*voxel-based morphometry*) (ASHBURNER e FRISTON, 2000), no qual o voxel é a unidade tridimensional básica das imagens cerebrais, de volume de poucos milímetros cúbicos.

4.5.1 Morfometria Baseada no Voxel (MBV)

O método de análise voxel-a-voxel mais conhecido e utilizado é o *Statistical Parametric Mapping* (SPM), desenvolvido pelo *Wellcome Department of Cognitive Neurology*, UK; (FRISTON et al., 1995) e executado sobre a base do programa MATLAB (Mathworks Inc, Sherborn, MA, USA). Este método está disponível na internet (www.fil.ion.ucl.ac.uk) e foi originalmente criado para a análise de estudos de fluxo

sangüíneo cerebral regional (FSCr) com a tomografia por emissão de pósitrons (PET). Posteriormente o SPM foi adaptado para análises volumétricas com ressonância magnética estrutural (WRIGHT et al., 1995). Através do SPM, é possível realizar comparações estatísticas da média da intensidade de sinal em cada voxel do volume cerebral entre grupos de pacientes psiquiátricos ou entre pacientes e controles.

Pelas vantagens já apresentadas anteriormente, optamos por utilizar neste estudo o método de MBV utilizando o SPM para a análise e comparação das imagens de RMC entre os idosos participantes.

Pré-processamento

Inicialmente as imagens de todos os sujeitos foram convertidas do formato DICOM, em que foram originalmente adquiridas, para o formato *Analyze* para serem analisadas pelo programa SPM.

As imagens então foram revisadas para avaliar as condições técnicas de aquisição e a procura de artefatos de sinal ou de movimento. Aquelas com artefatos importantes ou com lesões neurológicas descritas no laudo foram excluídas do estudo.

Processamento

O processamento foi realizado através do *Statistical Parametric Mapping, version 2* (SPM2), executado no interpretador de comandos MATLAB 6.1.0.450 release 12.1. Foi utilizado um computador Pentium IV, 2.66 GHz, 512 MB RAM, sob a plataforma Windows XP.

Foram realizadas as seguintes etapas de processamento das imagens:

Normalização – as imagens são reorientadas espacialmente, posicionando-as de acordo com um espaço anatômico padronizado conforme uma imagem molde (*template*). A imagem molde utilizada foi criada especificamente para este estudo, baseada nas imagens de todos os pacientes bipolares idosos e os idosos controles. Este uso de imagens

moldes específicas de cada amostra tem o objetivo de preservar os volumes de estruturas cerebrais que tenham sido substancialmente deformados durante o processo de normalização espacial (GOOD et al., 2001).

A imagem molde aplicada com o SPM2 é conformada para o espaço definido pelo *International Consortium for Brain Mapping* e o projeto P-20 do *National Institute of Health* (NIH P-20) (www.med.umich.edu/obgyn/HealthServicesResearch/nihp20.htm), aproximando-se do espaço descrito no atlas estereotáxico de TALAIRACH e TORNOUX (1998). Assim, cada voxel passa a ter o mesmo valor fixo de coordenadas nos eixos x,y,z, representando a mesma localização cerebral em todos os sujeitos. Foi admitido como ponto de origem (0,0,0) a comissura anterior. Com isto, a intensidade de sinal em cada um dos milhares de voxels cerebrais passa a ser vista como uma variável independente, a ser comparada entre grupos através de testes estatísticos.

Segmentação - tem por finalidade segmentar automaticamente as imagens em extratos de substância cinzenta, substância branca e líquido. Mapas de probabilidade prévios fornecidos pelo pacote SPM2, sobrepostos às imagens, classificam cada voxel em termos de probabilidade de pertencer a uma classe de substância em particular. Os valores finais destas probabilidades estão entre 0 e 1, com a maioria dos voxels classificados perto de um dos dois extremos. Nesta etapa também é realizada a extração dos tecidos extra-cerebrais, através da diferença da soma da imagem de substância cinzenta com a de substância branca.

Suavização - filtros de suavização são utilizados para borramento e redução de ruído. A redução de ruídos foi realizada através de um filtro linear de 12mm para as análises da substância cinzenta do tecido cerebral como um todo e de 4mm para as análises das regiões preditas *a priori*. O uso de um filtro menor (4mm) aumenta a precisão do

método MBV em identificar diferenças volumétricas em estruturas cerebrais pequenas como as localizadas na região temporal medial (MAGUIRE et al., 2000).

4.5.2 Análise estatística

4.5.2.1 Idosos com TAB *versus* idosos controles

Foi realizada uma análise de variância (ANOVA) a fim de investigar a presença de diferenças volumétricas significativas na substância cinzenta entre os dois grupos. As comparações múltiplas feitas ao longo de todo o volume cerebral tiveram como resultado final um mapa estatístico cerebral que contém o valor do teste estatístico para cada voxel e sua localização no cérebro. Foram utilizadas as coordenadas do atlas de Talairach & Tournoux para verificar qual a localização anatômica dos voxels nos quais se observou uma diferença de intensidade média de sinal entre os grupos acima de um limiar de significância estatística de $p < 0,001$ ($Z > 3,09$).

O mapa ANOVA obtido com a suavização de 4mm foi inspecionado para verificar a presença de valores significativos de F nos voxels contidos no córtex pré-frontal, na região temporal medial e no cíngulo anterior onde as alterações de substância cinzenta tinham sido preditas *a priori*. Os voxels relacionados a estas estruturas foram selecionados utilizando a ferramenta “small volume correction” (SVC) disponível no pacote do SPM. Esta estratégia tem o objetivo de permitir correção para comparações múltiplas em um volume espacial circunscrito ao invés de distribuído globalmente ao longo de todo o cérebro. Foram aplicados os volumes pré-definidos, espacialmente normalizados no mapa ANOVA (resultando em um volume de busca de 19361 voxels para o córtex pré-frontal bilateral, 3187 voxels para a região temporal medial bilateral e 1605 voxels para o cíngulo anterior bilateral). Todas as diferenças na substância cinzenta daquelas áreas foram

relatadas como significativas se atingissem valores estatísticos após correção para comparações múltiplas ($p < 0,05$) (FRISTON et al., 1996). Somente clusters acima de 10 voxels foram considerados.

Posteriormente, o mapa ANOVA obtido com a suavização de 12mm foi inspecionado, a fim de identificar diferenças significativas em substância cinzenta em outras áreas não previstas *a priori*. Os achados destas áreas adicionais só foram relatados como significativos se sobrevivessem a correção para comparações múltiplas sobre o cérebro inteiro (volume de busca de aproximadamente 245.000 voxels). Em todas as análises, as coordenadas MNI dos voxels de maior significado estatístico foram convertidas para as coordenadas de Talairach e Tournoux (BRETT et al., 2002).

Análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para as seguintes variáveis de confusão entre os grupos: sexo, idade e escolaridade.

4.5.2.2 Grupo com Lítio *versus* Grupo sem lítio *versus* Grupo controle

A fim de investigar a presença de diferenças volumétricas significativas na substância cinzenta entre os três grupos, uma análise de variância (ANOVA) foi inicialmente realizada. As comparações múltiplas feitas ao longo de todo o volume cerebral tiveram como resultado final um mapa estatístico cerebral que contém o valor do teste estatístico para cada voxel e sua localização no cérebro. Foram utilizadas as coordenadas do atlas de Talairach & Tournoux para verificar qual a localização anatômica dos voxels nos quais se observou uma diferença de intensidade média de sinal entre os grupos acima de um limiar de significância estatística de $p < 0,001$ ($Z > 3,09$).

Análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para as seguintes variáveis de confusão entre os grupos: sexo, idade, escolaridade e número de episódios afetivos.

Primeiramente, o mapa ANOVA obtido com a suavização de 4mm foi inspecionado para verificar a presença de valores significativos de F nos voxels contidos no hipocampo, giro parahipocampal, amígdala, pré-cúneo e cíngulo posterior onde as alterações de substância cinzenta tinham sido preditas *a priori*. Os voxels relacionados a estas estruturas foram selecionados utilizando a ferramenta “small volume correction” (SVC) disponível no pacote do SPM. Foram aplicados os volumes pré-definidos, especialmente normalizados no mapa ANOVA (resultando em um volume de busca de 946 e 932 voxels para o hipocampo direito e esquerdo respectivamente, 248 e 220 voxels para as amígdalas direita e esquerda, 1132 e 978 voxels para os giros parahipocampais, 3219 voxels para o pré-cúneo direito e 3423 para o pré-cúneo esquerdo, e 325 e 461 voxels para o cíngulo posterior direito e esquerdo respectivamente). Todas as diferenças na substância cinzenta daquelas áreas foram relatadas como significativas se atingissem valores estatísticos após correção para comparações múltiplas ($p < 0,05$) (FRISTON et al., 1996). Somente clusters acima de 10 voxels foram considerados. A avaliação *pós-hoc* dos achados significativos na ANOVA nestas regiões foi então executada através do teste t para amostras independentes.

As possíveis diferenças encontradas entre os grupos foram correlacionadas com a litemia, o tempo de uso e a dosagem utilizada do lítio no momento da avaliação.

Posteriormente, o mapa ANOVA obtido com a suavização de 12mm foi inspecionado, a fim de identificar diferenças significativas em substância cinzenta em outras áreas não preditas *a priori*. Os achados destas áreas adicionais só foram relatados como significativos se sobrevivessem a correção para comparações múltiplas sobre o cérebro inteiro (volume de busca de aproximadamente 245.000 voxels). Em todas as análises, as coordenadas MNI dos voxels de maior significado estatístico foram convertidas para as coordenadas de Talairach e Tournoux (BRETT et al., 2002).

Análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para as seguintes variáveis de confusão entre os grupos: sexo, idade, escolaridade e número de episódios afetivos.

Foram investigadas correlações lineares entre os volumes das regiões preditas *a priori* no grupo de bipolares idosos usuários de lítio e as variáveis: tempo de uso atual do lítio, dosagem atual do lítio, litemia e escore do IQCODE, considerando idade e sexo como variáveis de confusão.

4.6 Análises estatísticas

As análises das características sócio-demográficas e clínicas foram executadas utilizando-se o programa estatístico SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, EUA). As variáveis foram inicialmente analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi realizada através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrão e medianas. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as freqüências absolutas e relativas.

Para testar a homogeneidade de grupos em relação as proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, que é indicado para a comparação de proporções quando caselas de respostas apresentam freqüências esperadas menor que 5 (ROSNER, 1986).

Para a comparação entre dois grupos foi utilizado o teste t de Student, e quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para duas amostras independentes (ROSNER, 1986).

Para a comparação entre vários grupos foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis para várias amostras independentes (ROSNER, 1986).

Todos os testes foram realizados admitindo-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

5.1 Características sociodemográficas

A idade dos 79 participantes (57 pacientes bipolares, 22 controles) variou de 60 a 87 anos (média = 68,7 anos; desvio padrão - dp = 5,4 anos, mediana = 68 anos). Não foi observada diferença significativa na distribuição etária de homens (média de idade = 68,4 anos; dp = 4,9 anos, mediana = 67,5 anos) e mulheres (média = 68,9 anos; dp = 5,8 anos, mediana = 68 anos) (teste t de Student, $p = 0,67$). O sexo feminino representou aproximadamente dois terços da amostra ($n = 54, 68,3\%$). A escolaridade média dos idosos participantes foi de 6,6 anos (dp = 4.7, mediana=5).

A escolaridade e o nível socioeconômico dos controles foram significativamente maiores do que os dos pacientes bipolares (teste t de student $p = 0,03$ e $p = 0,01$ respectivamente).

As características sociodemográficas dos pacientes bipolares e dos idosos controles encontram-se descritas na tabela 05, e dos três grupos de idosos (pacientes bipolares com e sem lítio e idosos controles) na tabela 06.

Não houve diferenças significativas entre os idosos bipolares usuários ou não de lítio em relação às características sociodemográficas.

Tabela 05 – Características sociodemográficas dos idosos bipolares e controles (n = 79).

	Idosos bipolares	Idosos controles	Valor de p
N	57	22	
Sexo (M/F) (%)	33,3/66,7	27,3/72,7	0,60 ^a
Idade (anos) (média)	69	67,9	0,42 ^b
Estado civil (%)			0,54 ^a
Casado	45,6	59,2	
Viúvo	28,1	13,6	
Separado	15,8	13,6	
Solteiro	10,5	13,6	
Anos de estudo (média)	6,5	9,2	0,03^b
Etnia (%)			0,10 ^a
Branco	80,7	81,8	
Pardo	14	0	
Negro	1,8	4,6	
Asiático	3,5	13,6	
Socioeconômico (média)	16,3	20,4	0,01^b

^a teste qui-quadrado

^b teste t de student

5.2 Comorbidades clínicas

Sessenta dos 79 indivíduos do estudo (75,9%) apresentavam alguma comorbidade clínica atual, sendo as mais frequentes a hipertensão arterial sistêmica (n = 37, 46,8%), o hipotireoidismo (n = 26, 32,9%) e o diabetes mellitus (DM) (n = 12, 15,2%).

A distribuição das principais comorbidades clínicas entre os idosos da amostra está ilustrada na tabela 07. Conforme mostra a tabela, o hipotireoidismo foi mais frequente nos pacientes bipolares em relação aos idosos controles. A tabela 08 mostra as comorbidades clínicas entre os pacientes bipolares e idosos controles.

Apesar da frequência de hipotireoidismo ter sido maior nos pacientes bipolares usuários de lítio em relação aos bipolares não usuários de lítio (46,7% *versus* 40,7%), esta diferença não mostrou ser estatisticamente significativa ($p = 0,63$).

Não foi investigado se o diagnóstico de hipotireoidismo foi feito antes ou depois do início da terapêutica com o lítio, impossibilitando assim uma análise mais detalhada da correlação entre lítio e hipotireoidismo nesta amostra.

Tabela 06 – Características sociodemográficas dos três grupos de idosos ($n = 79$).

	Pacientes idosos bipolares		Idosos controles	Valor de p
	Usuários de lítio	Não usuários de lítio		
N	30	27	22	
Sexo (%) (M/F)	43,3/56,7	22,2/77,8	26/74	0,19 ^a
Idade (anos) (média)	67,9	70,2	67,9	0,23 ^b
Estado civil (%)				0,27 ^c
Casado	60	29,6	56,5	
Viúvo	16,7	40,7	17,4	
Separado	13,3	18,5	13	
Solteiro	10	11	13	
Anos de estudo (média)	6,6	6,3	9,2	0,10 ^b
Etnia (%)				0,35 ^c
Branco	83,3	85,2	82,6	
Pardo	13,3	7,4	0	
Negro	0	3,7	4,3	
Asiático	3,3	3,7	13	
Socioeconômico (média)	16,5	16,1	20,4	0,04^b

^a teste qui-quadrado

^b ANOVA

^c teste de Fisher

Tabela 07 – Principais comorbidades clínicas dos idosos participantes do estudo (n = 79).

	Pacientes idosos bipolares		Idosos controles	Valor de p
	Usuários de lítio	Não usuários de lítio		
Hipertensão arterial (%)	54,2	70	47,8	0,33 ^a
Hipotireoidismo (%)	46,7	40,7	4,35	< 0,01 ^a
Diabetes mellitus (%)	31,8	20	13	0,3 ^b
Infarto agudo do miocárdio (%)	4,8	13,3	0	0,18 ^a
Neoplasias (%)	9,5	7,7	8,7	1,0 ^a

^a teste qui-quadrado**Tabela 08** – Principais comorbidades clínicas entre os idosos bipolares e idosos controle (n=79).

	Idosos bipolares	Idosos controles	Valor de p
N	57	22	
Hipertensão arterial (%)	47,4	45,4	0,88 ^a
Hipotireoidismo (%)	43,9	4,5	0,001^a
Diabetes mellitus (%)	17,5	9,1	0,39 ^a
Infarto agudo do miocárdio (%)	5,3	0	0,27 ^a
Neoplasias (%)	5,3	9,1	0,53 ^a

^a teste qui-quadrado

5.3 História familiar psiquiátrica

Em 82,5% dos pacientes bipolares e em 52,2% dos idosos controles ($p = 0,005$), pelo menos um familiar de 1º (pais, irmãos e filhos) ou 2º (primos, tios, avós) grau apresentava antecedentes psiquiátricos, sendo que os transtornos mais comuns foram o TAB e o TD. Tais transtornos afetivos foram significativamente mais frequentes nos familiares dos pacientes bipolares em comparação com os familiares dos idosos

controles (tabela 09). Outros diagnósticos psiquiátricos não mostraram diferença entre os grupos.

Não houve diferença significativa entre os pacientes usuários ou não de lítio em relação à frequência dos transtornos psiquiátricos nos familiares.

Tabela 09 – História familiar psiquiátrica nos idosos (n=79).

	Pacientes idosos bipolares		Idosos controles	Valor de p
	Usuários de lítio	Não usuários de lítio		
Transtornos psiquiátricos (%)	86,7	77,8	52,7	0,005^a
TAB (%)	33,3	37	4,3	0,005^a
Transtorno depressivo (%)	75	35,7	8,7	< 0,001^a
Esquizofrenia (%)	10	7,1	0	0,34 ^a
Suicídio / tentativa (%)	15,8	14,3	13	1,0 ^a

^a teste qui-quadrado

5.4 Escalas e questionários

A média obtida do IQCODE dos idosos da amostra foi de 3,16 (mediana = 3,1; dp=0,42), com pontuação mínima de 1,15 e máxima de 4,32 (tabela 10). Os pacientes bipolares usuários de lítio apresentaram menor escore no questionário quando comparado com o grupo controle e com os pacientes bipolares não usuários de lítio, sendo que neste último grupo a diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,03$; teste t de student).

Tabela 10 – Escore do IQCODE nos idosos (n = 79).

	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana	Valor de P
Bipolares com lítio	30	3,04	,43	1,15	3,81	3,05	0,04^a
Bipolares sem lítio	27	3,31	,49	1,80	4,32	3,31	
Controles	22	3,12	,21	2,87	3,87	3,07	
Total	79	3,16	,42	1,15	4,32	3,10	

^a ANOVA

5.5 Curso do transtorno afetivo bipolar

No grupo de pacientes bipolares, a idade de início do TAB variou de 15 a 73 anos (média = 43,1, dp = 14,5 anos) e o tempo médio de duração da doença foi de 25,9 anos (dp=14,9 anos). A média de episódios afetivos durante a evolução da doença foi de 19,1 (dp = 18,5), com 0,8 episódios por ano em média (dp = 0,71; mediana = 0,64).

Os pacientes estavam eutímicos por um período médio de 22,6 meses desde o último episódio afetivo (dp = 21,9 meses).

Nenhuma característica clínica ou relacionada ao curso do TAB mostrou-se estatisticamente diferente entre os grupos usuários ou não de lítio (tabela 11).

Tabela 11 – Características clínicas do TAB entre os pacientes bipolares (n = 57).

	Em uso de lítio (n = 30)	Sem uso de lítio (n = 27)	Valor de p
Idade de início (anos)	44,6	41,4	0,4 ^a
Número de episódios afetivos (média)	14,7	24	0,07 ^a
Episódios por ano	0,73	0,89	0,27 ^a
Episódios depressivos (média)	7,9	14	0,17 ^a
Episódios de mania (média)	6,9	10,2	0,13 ^a
Duração da doença (anos)	23,4	28,9	0,16 ^a
Sintomas psicóticos (%)	53,3	66,7	0,31 ^b
Tentativa de suicídio (%)	23,3	22,2	0,93 ^b
Remissão (meses)	24,7	20,2	0,45 ^a

^a teste t de student

^b teste qui-quadrado

5.6 Uso de psicofármacos

Dois pacientes (3,5%) não estavam fazendo uso de medicação psiquiátrica no momento da avaliação.

5.6.1 Estabilizadores do humor

Todos os pacientes já haviam feito uso de pelo menos um estabilizador do humor durante o tratamento para o TAB.

Os pacientes sem uso do lítio atualmente estavam em uso dos seguintes estabilizadores do humor: VAL (n = 17; 63%), CBZ (n = 7; 25,9%), lamotrigina (n = 3; 11%) e gabapentina (n = 1; 3,7%), em seis pacientes utilizados em politerapia. Destes pacientes não utilizando o lítio, 18 (60%) já haviam utilizado esta medicação durante o tratamento do TAB, porém já estavam sem usá-lo por um período de 45 meses em média (3 anos e nove meses) (mín = 8 meses, máx = 180 meses). O uso atual de estabilizadores de humor pelos pacientes bipolares idosos está descrito na tabela 12.

Tabela 12 - Uso atual de estabilizadores de humor pelos pacientes bipolares idosos (n=57)

Estabilizadores de humor	Em uso de lítio	Sem uso de lítio
	(n = 30)	(n = 27)
	(n / %)	(n / %)
Apenas lítio	22 / 73,3	-
Lítio + valproato	7 / 23,3	-
Lítio + carbamazepina	1 / 3,3	-
Apenas valproato	-	16 / 59,3
Apenas carbamazepina	-	5 / 18,5
Apenas gabapentina	-	1 / 3,7
Carbamazepina + lamotrigina	-	2 / 7,4
Valproato + lamotrigina	-	1 / 3,7
Não usavam estabilizador do humor	-	2 / 7,4

5.6.1.1 Uso do Lítio

Em todos os pacientes do grupo lítio foi confirmado seu uso através de dosagens séricas no momento da realização da RMC (média = $0,78 \pm 0,32$ mEq/L, min = 0,2 mEq/L, máx = 1,6 mEq/L). O carbonato de lítio estava sendo usado em uma dosagem média de 761,7 mg por dia (min = 300mg/d, máx = 1200mg/d), durante 61,7 meses em média (min = 12 meses, máx = 228 meses).

5.6.2 Outros Psicofármacos

Dez pacientes bipolares (17,5%) estavam em uso de antidepressivos, onze (19,3%) em uso de antipsicóticos e dezenove (33,3%) em uso de benzodiazepínicos no momento da avaliação. A distribuição destes fármacos entre os grupos encontra-se detalhada nas tabelas 13 e 14.

Tabela 13 – Uso atual de antidepressivos pelos pacientes incluídos no estudo (n=57).

Antidepressivos	Em uso de lítio (n = 30)	Sem uso de lítio (n = 27)
ISRS	3	2
Sertralina	3*	0
Fluoxetina	0	1
Citalopram	0	1
IMAO - Tranilcipromina	1	1
Tricíclicos	2	1
Nortriptilina	1	1
Imipramina	1	0
Mirtazapina	1*	1

*uso de associações de ATD

Tabela 14 – Uso atual de antipsicóticos e benzodiazepínicos pelos pacientes incluídos no estudo (n=57).

	Em uso de lítio (n = 30)	Sem uso de lítio (n = 27)
Antipsicóticos (n / %)	6 / 20	5 / 18,5
Olanzapina	2	1
Risperidona	4	4
Benzodiazepínicos (n / %)	10 / 33,3	9 / 33,3
Clonazepam	8	7
Diazepam	0	1
Flunitrazepam	1	1
Lorazepam	1	0

Nenhuma diferença significativa em relação à frequência do uso de antidepressivos, antipsicóticos ou benzodiazepínicos foi observada entre os dois grupos.

5.7 Achados de neuroimagem

A soma total dos voxels de substância cinzenta nas imagens segmentadas totalizaram $60.447,44 \pm 5.793,98$ no grupo lítio, $59.780,15 \pm 4.825,13$ no grupo de pacientes sem lítio e $62.321,30 \pm 6.440,11$ no grupo controle ($F=1,28$, $p=0,28$) indicando ausência de diferenças no volume total de substância cinzenta entre os grupos.

5.7.1 Pacientes bipolares *versus* idosos controles

A soma dos voxels da substância cinzenta das imagens segmentadas totalizou $60.113,80 \pm 5.309,55$ no grupo de pacientes bipolares e $62.321,30 \pm 6.440,11$ no grupo controle, sem evidência de diferença significativa entre os grupos ($p = 0,32$).

Não houve diferenças significativas no volume das regiões preditas *a priori* (córtex pré-frontal, região temporal medial e cíngulo anterior) entre os dois grupos de idosos.

Na inspeção do mapa ANOVA foi observado um cluster de voxels em uma região não predita *a priori*, com menor volume de substância cinzenta nos pacientes bipolares em relação aos idosos controles, localizado no giro temporal superior e médio direito (área de Brodmann-BA 21, 22 e 41) (605 voxels, $F = 5,10$, pico das coordenadas_{x,y,z} = 47 -32 -2) (figura 2 e tabela 15).

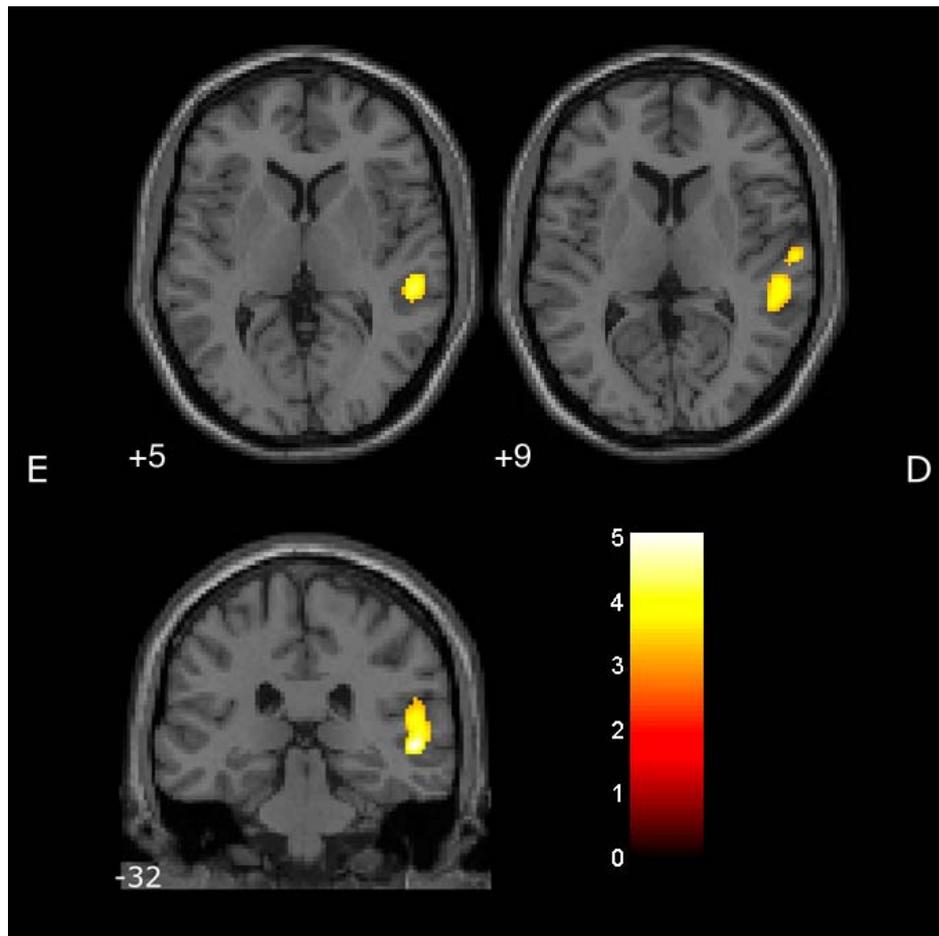


Figura 2 – Mapa estatístico mostrando região de menor volume de substância cinzenta nos idosos bipolares quando comparados com idosos controles, com ponto de corte de $Z > 3,09$ ($p < 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas). O achado significativo está ilustrado em cortes coronais e axiais de uma imagem de RMC média obtida dos 79 indivíduos da nossa amostra, especialmente normalizada. Os números em cada imagem correspondem às coordenadas do eixo y. Um *cluster* de voxels é mostrado na região do giro temporal superior e médio à direita. O *cluster* manteve significância estatística após correção para comparações múltiplas.

Tabela 15 - Diferenças nos volumes de regiões de substância cinzenta entre os pacientes bipolares idosos e idosos controles.

Regiões cerebrais	Valor de F¹	Valor de P²	Tamanho do cluster³	Coordenadas (x, y, z)⁴		
Menor volume nos pacientes idosos bipolares						
Giro temporal superior e médio direito (BA 21,22,41)	5,10	0,035	605	47	-32	-2

¹Valor F para o voxel de maior significância estatística dentro de cada *cluster*.

²Significância estatística depois de correção para comparações múltiplas; inferências foram realizadas ao nível dos voxels individualmente (*family-wise error correction*) (Friston et al., 1996).

³Número de voxels contíguos que ultrapassaram o limite inicial de $p < 0,001$ (não corrigido) nos mapas estatísticos.

⁴Coordenadas de Talairach e Tournoux (1988) do voxel de máxima significância estatística dentro de cada *cluster*.

5.7.1 Pacientes com lítio *versus* pacientes sem lítio *versus* controles

O mapa ANOVA comparando os padrões de substância cinzenta entre os três grupos mostrou a presença de dois *clusters* de voxels com significância estatística envolvendo as regiões cerebrais onde as diferenças de volume haviam sido preditas *a priori* (figura 3). Estes *clusters* estavam localizados no giro parahipocampal esquerdo (31 voxels, $F = 10,44$, pico das coordenadas_{x,y,z} = -15 -13 -12) e cíngulo posterior esquerdo (11 voxels, $F = 10,35$, pico das coordenadas_{x,y,z} = -1 -56 16) (Tabela 16).

Teste t não pareado *post hoc* mostrou que o volume do giro parahipocampal esquerdo era menor no grupo sem lítio comparado tanto ao grupo com lítio ($t = 4,98$, $df=55$, $p<0,001$) quanto ao grupo controle ($t=-3,93$, $df=47$, $p<0,001$). O volume do cíngulo posterior esquerdo no grupo controle estava menor em relação tanto ao grupo de pacientes

usuários de lítio quanto ao grupo não utilizando o lítio ($t=1,18$, $df=50$, $p=0,24$; e $t=1,25$, $df=47$, $p=0,22$, respectivamente). Pacientes sem lítio apresentavam um maior volume do cíngulo posterior esquerdo comparado aos pacientes com lítio ($t=-0,13$, $df=55$, $p=0,89$).

Outra região não predita *a priori* também mostrou diferença entre os grupos no mapa ANOVA (figura 4), mesmo após correção para comparações múltiplas em todo o cérebro ($p<0,05$). Esta região estava localizada no tálamo e caudado bilateralmente ($p=0,028$, corrigido). Teste t não pareado *post hoc* mostrou que o volume desta região era menor no grupo sem lítio comparado ao grupo em uso de lítio.

As diferenças encontradas entre os grupos nas regiões descritas mantiveram a significância estatística mesmo utilizando análise de covariância (ANCOVA) para possíveis variáveis de confusão como idade, sexo e número de episódios afetivos.

Nos pacientes bipolares usuários de lítio, houve correlação positiva entre volume do giro parahipocampal esquerdo e dosagem de lítio (11 voxels, $F = 4,68$, pico das coordenadas_{x,y,z} = -25 -17 -17) e litemia (08 voxels, $F = 4,39$, pico das coordenadas_{x,y,z} = -27 -29 -16).

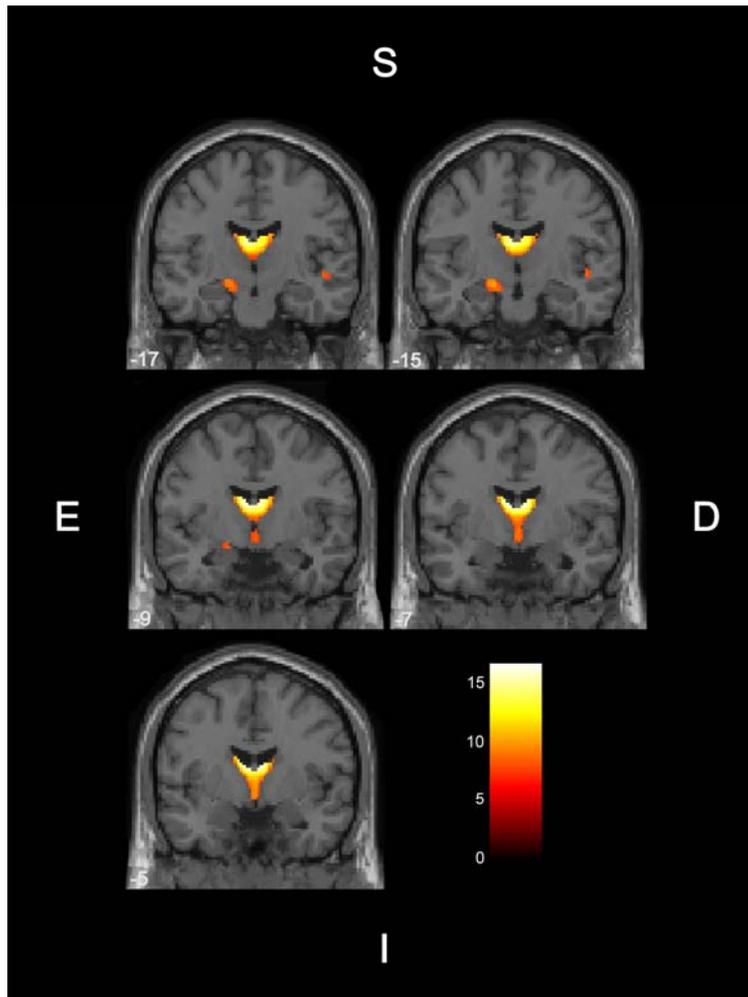


Figura 3 – Mapa estatístico mostrando diferenças volumétricas (ANOVA) entre pacientes bipolares em uso de lítio, pacientes bipolares sem lítio e idosos controles, com ponto de corte de $Z > 3,09$ ($p < 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas). Os achados significativos estão ilustrados em cortes coronais de uma imagem de RMC média obtida dos 79 indivíduos da nossa amostra, especialmente normalizada. Os números em cada imagem correspondem às coordenadas do eixo y. Dois *clusters* de voxels são mostrados nas regiões do giro parahipocampal esquerdo (predita *a priori*) e tálamo e caudado bilateralmente (não predita *a priori*). Ambos os *clusters* mantiveram significância estatística após correção para comparações múltiplas. Teste t não pareado *post hoc* mostrou maior volume nestes clusters no grupo de pacientes bipolares usuários de lítio em relação aos não usuários de lítio (ver tabela 16). Um foco de diferença volumétrica entre os grupos é visto em outra área cortical, mas sem atingir significância estatística após correção para comparações múltiplas.

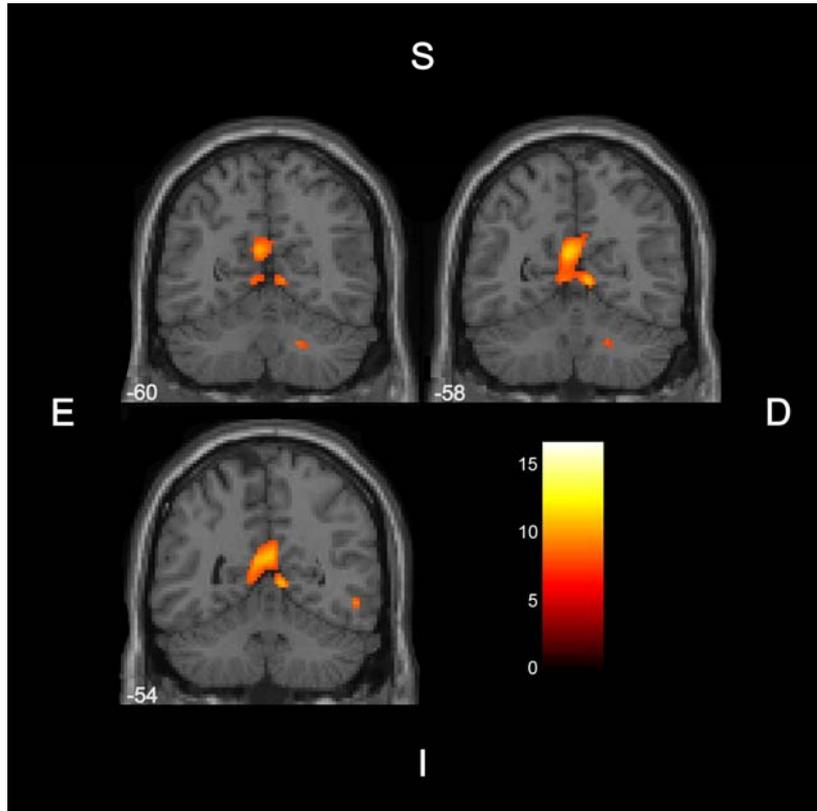


Figura 4 – Mapa estatístico mostrando diferenças volumétricas (ANOVA) entre pacientes bipolares em uso de lítio, pacientes bipolares sem lítio e idosos controles, com ponto de corte de $Z > 3,09$ ($p < 0,001$ não corrigido para comparações múltiplas). Os achados significativos estão ilustrados em cortes coronais de uma imagem de RMC média obtida dos 79 indivíduos da nossa amostra, especialmente normalizada. Os números em cada imagem correspondem às coordenadas do eixo y. Um *cluster* de voxels é mostrado na região do cíngulo posterior à esquerda (predita *a priori*), mantendo significância estatística após correção para comparações múltiplas. Teste t não pareado *post hoc* mostrou menor volume neste *cluster* no grupo de pacientes bipolares usuários de lítio em relação aos não usuários de lítio (ver tabela 16). Focos de diferenças volumétricas entre os grupos são vistos em outra área cortical e cerebelar, mas sem atingir significância estatística após correção para comparações múltiplas.

Tabela 16 - Diferenças nos volumes de regiões de substância cinzenta entre os pacientes bipolares idosos em uso de lítio (Li), bipolares idosos sem lítio (NoLi) e idosos controles.

Regiões cerebrais	Valor de F ¹	Valor de P ²	Tamanho do cluster ³	Coordenadas (x, y, z) ⁴	Li X NoLi: Pico do escore Z ⁵		Li X HC: Pico do escore Z ⁵		NoLi X HC: Pico do escore Z ⁵			
					aumentado	diminuído	aumentado	diminuído	aumentado	diminuído		
Regiões preditas a priori												
Giro parahipocampal esquerdo (BA 28)	10,44	0,01	31	-15 -13 -12	2,44	-	0,49	-	-	-	2,73	
Cíngulo posterior esquerdo (BA 23)	10,35	0,005	11	-1 -56 16	-	2,46	2,43	-	4,55	-		
Regiões não preditas a priori												
Tálamo e caudato bilateral	16,75	0,034	1770	4 -27 13	5,14	-	-	2,15	-	4,58		

¹Valor F (comparações ANOVA entre os três grupos) para o voxel de maior significância estatística dentro de cada *cluster*.

²Significância estatística depois de correção para comparações múltiplas; inferências foram realizadas ao nível dos voxels individualmente (*family-wise error correction*) (Friston et al., 1996).

³Número de voxels contíguos que ultrapassaram o limite inicial de $p < 0,001$ (não corrigido) nos mapas estatísticos.

⁴Coordenadas de Talairach e Tournoux (1988) do voxel de máxima significância estatística dentro de cada *cluster*.

⁵Escore Z para o voxel de máxima significância estatística na comparação *post hoc* entre os dois grupos (*two-tailed t-tests*).

6. DISCUSSÃO

6.1 Características clínicas e sociodemográficas

A amostra constituiu de idosos com TAB (n = 57) e controles (n = 22) com idade média de 68,7 anos, sem diferenças entre os grupos em relação a gênero, idade, estado civil e etnia. As características demográficas que se mostraram estatisticamente diferentes foram escolaridade e nível socioeconômico, com idosos controles apresentando mais anos de estudo e maior escore na escala que avalia situação socioeconômica em comparação aos idosos com TAB.

Os episódios afetivos recorrentes característicos do TAB levam seus portadores a amplos prejuízos psicossociais que atingem desde disfunções cognitivas a dificuldades ocupacionais. Até 60% dos pacientes não conseguem retomar suas atividades diárias de forma completa mesmo após um tratamento adequado, e o desemprego é freqüente nesta população (MACQUENN et al., 2001). Mesmo quando se mantém empregados, os pacientes bipolares muitas vezes se limitam a trabalhos de meio período ou como voluntários (SUPPES et al., 2001). TSUCHIYA et al. (2004) também observaram em um amostra de pacientes bipolares adultos que estes tinham maior chance de se encontrar desempregados e com níveis educacionais menores, provavelmente como resultado das conseqüências negativas da doença.

Em nossa amostra, os pacientes bipolares apresentavam freqüência significativamente maior de hipotireoidismo do que os idosos controles (quase 10 vezes maior, $p < 0,01$). O uso crônico do lítio está associado em até 10% dos pacientes adultos, a um maior risco de desenvolver hipotireoidismo principalmente nas mulheres (JOHNSTON e EAGLES, 1999).

Nos idosos bipolares do estudo, 84% deles já haviam utilizado esta medicação no decorrer do tratamento para o TAB.

Pouco se sabe sobre os fatores que predispõe ao hipotireoidismo durante a terapêutica com o lítio. Uma das hipóteses seria a inibição da liberação do hormônio tireoidiano (JEFFERSON, 1990) e a produção de auto-anticorpos da tireóide induzida pelo uso crônico do lítio (CALABRESE et al., 1985). Estas alterações, e conseqüentemente o aparecimento clínico e laboratorial do hipotireoidismo, são mais comuns nos primeiros dois anos de tratamento (KIROV, 1998), e naqueles pacientes que iniciaram o uso desta medicação após 50 anos de idade (KIROV, 1998).

6.2 Idosos com TAB versus idosos controles

As estruturas cerebrais preditas *a priori* (córtex pré-frontal, região temporal medial e cíngulo anterior) que em alguns estudos anteriores em bipolares adultos se mostraram alteradas em comparação com adultos controles, em nossa amostra não se mostraram diferentes entre os dois grupos.

É importante ressaltar que nossa amostra é constituída por pacientes bipolares idosos, com média de idade de 69 anos (mínima de 60 e máxima de 87 anos). O envelhecimento normal leva a uma diminuição do volume de regiões do córtex cerebral mesmo sem um comprometimento cognitivo importante. Estudos com ressonância magnética cerebral (RMC) em idosos saudáveis evidenciaram estas alterações volumétricas, especialmente nas regiões frontais e temporais (ALEXANDER et al., 2006; SMITH et al., 2007).

RESNICK et al. (2003) acompanharam longitudinalmente 92 idosos com média de idade de 70 anos, por um período de cinco anos, realizando exames de RMC no início e

posteriormente a cada 2 anos. Ao final do estudo, a taxa de perda de parênquima cerebral foi de $5,4 \pm 0,3\text{cm}^3$ por ano para todo o tecido cerebral e $2,4 \pm 0,4\text{cm}^3$ por ano de substância cinzenta. A perda de substância cinzenta foi mais acentuada no lobo frontal, cíngulo, insula, região parietal inferior e temporal medial (RESNICK et al., 2003).

Esta redução do córtex cerebral nos idosos, especialmente das áreas de substância cinzenta preditas *a priori* no presente trabalho, poderia dificultar ou minimizar possíveis diferenças que poderiam ocorrer no volume destas regiões entre os idosos com TAB e os idosos controles.

6.2.1 Regiões com menor volume nos idosos bipolares

Os pacientes idosos bipolares da nossa amostra apresentaram um menor volume da região temporal direita quando comparados com idosos controles, especialmente das regiões localizadas nos giros temporais superior e médio, correspondentes as áreas de Brodmann (BA) de números 21, 22 e 41.

A maior parte das investigações na região temporal de pacientes bipolares não mostrou quaisquer alterações (SWAYZE et al., 1992; ALTSHULER et al., 1998; HAUSER et al., 2000; BRAMBILLA et al., 2003; CHEN et al., 2004). Entretanto, outros estudos com pacientes bipolares adultos também observaram menor volume da região temporal quando comparados com adultos controles (HAUSER et al., 1989; ALTSCHULER et al., 1991; EL-BADRI et al., 2006), enquanto resultados opostos foram demonstrados por outros autores (HARVEY et al., 1994; ROY et al., 1998; PEARLSON et al., 1997). Dos nove estudos com MBV em pacientes com TAB publicados até a finalização deste trabalho, quatro observaram achados em córtex temporal, embora também com resultados divergentes (LOCHHEAD et al., 2004; ADLER et al., 2005; ADLER et al., 2007; CHEN et al., 2007).

A área de Brodmann de número 21, no hemisfério cerebral direito, região com volume diminuído nos idosos bipolares da nossa amostra quando comparados com idosos controles, faz parte dos circuitos neuronais envolvidos na capacidade de reconhecimento de faces (ADOLPHS, 2002). Lesões bilaterais das áreas 20 e 21 podem produzir prosopagnosia, isto é, a incapacidade de reconhecer faces.

Não há estudos na literatura com pacientes bipolares mostrando déficits no reconhecimento facial propriamente dito, porém outros estudos evidenciam alterações no reconhecimento facial relacionado às emoções, embora com amostras pequenas e resultados bastante divergentes (GETZ et al., 2003).

Pacientes bipolares em fase de mania mostraram pior reconhecimento de expressões de medo e repulsa em comparação ao grupo controle e bipolares tipo II eutímicos um maior reconhecimento de expressões de medo do que os bipolares em mania e o grupo controle (LEMBKE et al., 2002). Já pacientes com TAB eutímicos demonstraram maior facilidade no reconhecimento de expressões de repulsa no estudo de HARMER et al. (2002) e sem diferença alguma no estudo de VENN et al. (2004) em comparação com controles.

Em recente estudo com 10 bipolares eutímicos e 10 adultos controles submetidos a ressonância magnética funcional enquanto faziam teste de reconhecimento de expressões faciais de medo, repulsa e expressões neutras, foi observado que os pacientes tinham resposta mais lenta ao reconhecimento de expressões de medo e repulsa do que o grupo controle (MALHI et al., 2007). Os bipolares eutímicos apresentaram maior ativação de regiões cerebrais com expressões de medo quando comparados aos controles, enquanto os controles apresentaram maior ativação quando expostos a expressões de repulsa (MALHI et al., 2007). As regiões cerebrais com maior ativação nos pacientes com TAB foram o hipocampo

bilateralmente, giro parahipocampal esquerdo e o giro temporal superior esquerdo (MALHI et al., 2007).

O processo de reconhecimento de expressões faciais é realizado por diversas estruturas cerebrais que envolvem desde o córtex occipital e temporal superior, relacionados ao processo visual e de reconhecimento, até estruturas temporais mediais como amígdala e hipocampo, relacionados a representação afetiva que aquela face significa para o indivíduo (ADOLPHS, 2002). Talvez alterações volumétricas em uma destas regiões poderiam influenciar de forma indireta no circuito neuronal relacionado com o reconhecimento facial e sua representação afetiva.

A área de Brodmann de número 41, região com volume diminuído nos idosos bipolares da nossa amostra quando comparados com idosos controles, corresponde ao córtex auditivo primário, situado nos giros temporais transversos de Heschl. Imediatamente adjacente a esta área fica a área 42 e, adjacente a ela, a área de associação auditiva, que é parte da área 22, situada no giro temporal superior e também uma região com volume diminuído nos idosos bipolares da nossa amostra.

As únicas investigações na literatura a respeito de funções auditivas em pacientes bipolares foram relacionadas a percepção emocional de músicas e sons comparando pacientes em fase de mania e adultos controles ou pacientes com esquizofrenia com resultados inespecíficos (NIELZÉN et al., 1982; NIELZÉN et al., 1993). O quanto alterações volumétricas em áreas de associação auditiva influenciariam na percepção emocional auditiva de pacientes idosos com TAB ainda é desconhecido.

6.3 Pacientes com lítio versus pacientes sem lítio versus controles

Os pacientes bipolares idosos que estavam utilizando o carbonato de lítio apresentaram maior volume no giro parahipocampal esquerdo, no tálamo e no caudado bilateralmente quando comparados com aqueles pacientes que não estavam em uso de lítio. Também foi observado um maior volume do cíngulo posterior esquerdo no grupo de pacientes não usuários de lítio.

Este padrão de lateralidade de achados predominantemente a esquerda observado nesta amostra vai de encontro com achados da literatura. Estudos utilizando MBV, PET e SPECT também mostram que pacientes com maior déficit cognitivo e com DA apresentaram menor volume em regiões cerebrais do hemisfério esquerdo (DUARA et al., 1986; JOHNSON et al., 1998; BARON et al., 2001; KARAS et al., 2003).

As características demográficas e clínicas do TAB, assim como o padrão de uso de outros psicofármacos não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, reforçando o fato de que os achados de neuroimagem sejam provavelmente devido ao uso do lítio e não secundários a diferenças clínicas entre os grupos. O presente trabalho é o primeiro estudo em pacientes bipolares idosos com o principal objetivo de avaliar especificamente os efeitos do lítio em regiões específicas cerebrais relacionadas à função cognitiva.

Ao contrário dos achados de MOORE et al. (2000) e SASSI et al. (2002), em nossa amostra não houve diferença no volume total da substância cinzenta entre os grupos de bipolares idosos usuários ou não de lítio. Porém nossa amostra foi composta por pacientes bipolares idosos e não pacientes adultos como nos estudos anteriores. Sabemos que nesta população geralmente já encontramos uma maior atrofia cerebral quando comparada à população adulta, e a diferença de volume total de substância cinzenta encontrada entre os pacientes adultos poderia ser atenuada por esta maior atrofia cerebral nos pacientes idosos.

Além disso, nos estudos citados alguns pacientes utilizavam o lítio somente por algumas semanas, enquanto em nosso estudo o uso foi feito por pelo menos 48 semanas (média = 246 semanas). As diferenças encontradas nos estudos anteriores poderiam então ser consequência de um efeito do tratamento agudo do lítio, e não devido ao seu uso prolongado.

Até o momento apenas um estudo sobre volume do hipocampo em pacientes bipolares idosos foi realizado, mostrando um aumento desta região comparado a idosos controles (BEYER et al., 2004). Neste mesmo estudo, pacientes idosos usuários de lítio tiveram um maior volume do hipocampo em relação aos pacientes sem uso do lítio, porém a amostra do grupo de não usuários de lítio era formado por apenas cinco sujeitos, o que limita a valorização e interpretação dos achados encontrados (BEYER et al., 2004).

As regiões do hipocampo, caudado e tálamo fazem parte de circuitos neuronais relacionados à memória, e seus volumes estão diminuídos em idosos com déficit cognitivo e portadores de DA (JERNIGAN et al., 1991; ROMBOUTS et al., 2000; PETERSEN et al., 2000; KARAS et al., 2003; BUSATTO et al., 2003; KARAS et al., 2004). No presente estudo o lítio mostrou ter influência no volume destas regiões, mostrando um maior volume naqueles idosos que estavam utilizando-o de forma prolongada.

Enquanto em outros estudos o uso do lítio estava restrito em no máximo quatro semanas, os idosos bipolares da nossa amostra estavam utilizando-o por um tempo mais prolongado. Porém, segundo os achados do presente estudo, o possível efeito do lítio sobre a região hipocampal parece estar mais relacionado a sua dosagem diária total e a litemia do que propriamente ao tempo de uso. A análise estatística mostrou uma correlação linear somente entre volume do giro hipocampal esquerdo nos pacientes em uso do lítio e sua dose diária e litemia. Assim, quanto maior a dose diária de lítio e maior a litemia, maior o volume desta região do hipocampo nestes pacientes.

É importante ressaltar que a única região cerebral predita *a priori* que mostrou qualquer correlação com a dose diária de lítio e a litemia foi justamente o giro parahipocampal esquerdo, a mesma (e única) região que também evidenciou um maior volume nos idosos bipolares usuários de lítio em comparação aos não usuários. Um dado acaba reforçando o achado de outro, de que não só o lítio teria uma influência no volume desta região, mas que também esta influência seria maior com dosagens diárias de lítio mais elevadas.

Em estudos de neuroimagem estrutural, é bem demonstrado uma diminuição do volume do hipocampo em alguns transtornos psiquiátricos, especialmente o transtorno depressivo conforme mostra uma recente metanálise com um total de 393 pacientes depressivos e 303 controles (CAMPBELL et al., 2004). Interessante notar que nos estudos com pacientes com TAB os dados são bastante conflitantes, sem uma diminuição volumétrica tão evidente, apesar de se tratar de um transtorno de humor recorrente. Tal fato poderia ser devido justamente ao uso contínuo do carbonato de lítio pelos pacientes bipolares participantes destes estudos, o que poderia retardar ou prevenir esta diminuição volumétrica devido ao seu possível efeito neuroprotetor.

Alterações funcionais e estruturais do cíngulo posterior estão presentes em pacientes com DA, inclusive nos estágios mais precoces da doença (BARON et al., 2001; KARAS et al., 2004). Os estudos de neuroimagem mostram como principal alteração a diminuição volumétrica desta região nestes pacientes (BARON et al., 2001). Perda neuronal e presença de emaranhados neurofibrilares foram encontrados no cíngulo posterior em estudos *postmortem* (BRAAK e BRAAK, 1997; VOGT et al., 1998; DELACOURTE et al., 1999). Como resultado de um possível efeito neuroprotetor do lítio, esperávamos encontrar um maior volume desta região em pacientes com lítio quando comparada com pacientes sem lítio, porém o resultado foi o inverso. Algumas hipóteses podem ser consideradas para explicar tal achado. Talvez a

forma de atuação neurofuncional da região do cíngulo nos circuitos relacionados ao comportamento emocional e funções cognitivas seja diferente nos pacientes com diagnóstico de DA e naqueles com TAB. De fato, alterações volumétricas na região do cíngulo já foram descritas em estudos com RMC em pacientes com TAB, mas especialmente alterações no cíngulo anterior e não posterior (SOARES e MANN, 1997; GRUBER et al., 2004; KAUR et al., 2005).

Uma outra hipótese seria que o aumento desta região, encontrada nos pacientes não usuários de lítio, estaria relacionado a um estágio celular pré-apoptótico ou hipertrófico, presentes em áreas já com alterações neuronais muito precoces. LYOO et al. encontraram áreas de aumento da densidade de substância cinzenta em pacientes bipolares adultos que estavam sobrepostas a áreas de diminuição volumétrica, sugerindo que estas diferenças na substância cinzenta sejam compatíveis com um processo apoptótico em evolução, com vários estágios distintos deste processo (LYOO et al., 2004).

O uso de psicofármacos também parece ter um efeito no volume de certas áreas da substância cinzenta em paciente bipolares. NUGENT et al. mostraram um aumento volumétrico no cíngulo posterior em pacientes que estavam em uso de psicofármacos quando comparado com pacientes sem qualquer uso atual de medicação psiquiátrica (NUGENT et al., 2006). SASSI et al. avaliaram pacientes bipolares sem tratamento medicamentoso e pacientes em tratamento com lítio e também observaram que aqueles pacientes em uso de lítio apresentavam um volume do cíngulo anterior esquerdo maior do que os pacientes sem terapêutica medicamentosa (SASSI et al., 2004). Um aumento no volume do cíngulo anterior estava associado ao uso de ATP típicos em pacientes com esquizofrenia no estudo de McCORMICK et al. (2005). Levando em consideração que nossa amostra é constituída por pacientes bipolares idosos, com uma maior duração da doença e conseqüentemente com um

tempo maior de exposição aos psicofármacos incluindo o lítio, esta exposição poderia ter influência direta no volume do cíngulo posterior, sendo uma variável que dificultaria possíveis comparações.

Finalmente, no único estudo evidenciando alterações volumétricas (diminuição) no cíngulo posterior em pacientes bipolares em relação a controles, a amostra era constituída exclusivamente por crianças e adolescentes com idade média de 15,5 anos (KAUR et al., 2005). Como nossa amostra é formada exclusivamente por pacientes idosos (média de idade = 69 anos), uma redução volumétrica poderia estar presente no início do curso do TAB e um aumento volumétrico do cíngulo posterior poderia estar presente somente após anos ou décadas de história do TAB.

Outro parâmetro indireto de um possível efeito neuroprotetor do lítio é o escore do IQCODE (JORM e JACOMB, 1989). A utilização do IQCODE pôde nos mostrar a atual situação cognitiva dos pacientes, com um escore médio significativamente menor e conseqüentemente menor declínio cognitivo no grupo de pacientes em uso do lítio quando comparado aos pacientes sem uso do lítio. Variáveis que poderiam ser fatores de risco para um maior escore no IQCODE, como idade média e escolaridade, não apresentaram associação significativa com o questionário, valorizando ainda mais os achados descritos.

Evidências progressivas, especialmente em estudos sobre depressão, sugerem que pacientes com transtornos afetivos têm um risco aumentado de desenvolver demência. STONE (1989) descreveu que 3% de 92 pacientes com 65 anos ou mais com episódios de mania desenvolveram demência durante um seguimento de três anos. DHINGRA e RABINS (1991) depois de um período de seguimento de cinco a sete anos de pacientes idosos com mania observaram que 32% deles tiveram um declínio cognitivo demonstrado por um escore do MMSE abaixo de 24.

JORM, em duas extensas revisões bibliográficas sobre este tema realizadas em 2000 e 2001 (JORM, 2000; JORM, 2001), descreveu seis hipóteses para explicar a associação entre transtornos afetivos e demência: 1) o tratamento com antidepressivos, benzodiazepínicos e ECT levaria a um maior risco de desenvolver demência, embora não haja nenhuma evidência que sustente esta hipótese. 2) transtornos afetivos e demência apresentam fatores de risco em comum. 3) depressão seria um pródomo de demência. 4) um transtorno depressivo ocorreria como uma reação inicial ao declínio cognitivo, onde nos estágios iniciais da perda cognitiva, o paciente, com *insight* ainda preservado, reagiria a esta perda com sintomas depressivos. 5) transtornos afetivos afetariam o limiar para desenvolver demência, antecipando seu aparecimento. É conhecido que nos episódios depressivos há déficits cognitivos importantes, que poderiam se sobrepor aos déficits iniciais da demência, provocando as manifestações clínicas da doença. 6) transtornos afetivos recorrentes levariam a alterações permanentes no hipocampo. Segundo esta hipótese, haveria um estímulo do sistema nervoso central para o córtex adrenal para secretar glucocorticóide em resposta ao estresse presente em episódios afetivos, tanto depressivos quanto maníacos. Receptores no hipocampo, ao detectarem o aumento sérico de glucocorticóides fariam um *feedback* negativo que inibiria sua secreção. Porém a secreção prolongada de glucocorticóides poderia trazer efeitos deletérios no hipocampo e com a idade, à perda destes receptores. Com a perda deste mecanismo de *feedback*, ocorreria uma liberação ainda maior de glucocorticóide, e efeitos neurotóxicos permanentes na região do hipocampo. A maioria destas evidências vem de modelos animais (MAGARINOS et al., 1996; MIZOGUCHI et al., 2001), porém LUPIEN et al., (1998) encontraram associação entre nível de cortisol, volume do hipocampo e déficit de memória em idosos acompanhados por 5 anos. Quanto maior os níveis de cortisol, maior a atrofia hipocampal e pior o desempenho em testes de memória dos pacientes. O lítio poderia estar

atuando especificamente na região hipocampal prevenindo ou retardando estes efeitos tóxicos. Como consequência, observaríamos um maior volume cortical desta área, como o encontrada no presente estudo.

Nos últimos anos tem se observado um aumento no uso de anticonvulsivantes como estabilizadores do humor e conseqüentemente uma diminuição do uso do lítio. Esta mudança pode ser observada através de relatos do uso destas medicações em estudos com diferença de aproximadamente 8-10 anos. TOHEN et al. (1990), DHINGRA e RABINS (1991) e LISH et al. (1994), mostraram que o percentual de pacientes que estavam utilizando lítio era de 67%, 83,3% e 77% respectivamente. KUPFER et al. (2002) e RAYMONT et al. (2003) descreveram que somente 37,1% e 33% dos pacientes respectivamente estavam utilizando esta medicação no momento da avaliação. Esta redução do uso é ainda mais evidente entre os pacientes bipolares idosos. Algumas razões possíveis para este fato são: a) uma possível maior incidência de efeitos colaterais, que atingem maiores repercussões quando associados a comorbidades clínicas; b) introdução de novas drogas eficazes no tratamento do TAB e que seu uso é incentivado por interesses comerciais; c) o lítio requer um seguimento e controle mais cuidadoso do psiquiatra, exigindo maior atenção e conhecimentos médicos/clínicos (MAJ, 2005).

O valproato, por sua vez, está ganhando mais espaço e está sendo prescrito mais extensamente, embora não tenhamos forte evidência clínica que esta medicação é superior ao lítio nesta população.

Esta situação pode estar perto de mudar. Após a primeira redescoberta do lítio por John Cade mais de cinquenta anos atrás, os achados da possível ação neuroprotetora do lítio poderiam ser responsáveis por uma segunda "redescoberta" do lítio. Se nossos achados forem confirmados por estudos prospectivos, a opção de escolha do lítio para um paciente com TAB

poderia ser feita não somente pelo seu efeito terapêutico como estabilizador do humor, mas também como uma medicação profilática ao declínio cognitivo e a demência em pacientes predispostos.

6.4 Limitações do estudo

O número de pacientes deste estudo é superior aos trabalhos encontrados na literatura, todavia, o tamanho da amostra ainda é pequeno. Um fator limitante que determinou a redução do valor total de pacientes da amostra foi o grande número de pacientes não localizados, bem como aqueles idosos que se recusaram a participar da pesquisa.

O fato do grupo controle não ter sido extraído exatamente da mesma comunidade e local do grupo de pacientes, pode levantar dúvidas a respeito da homogeneidade entre os grupos.

A característica retrospectiva do estudo pode ser um fator limitante, já que os indivíduos foram avaliados em apenas um momento do curso da doença, em uso contínuo das medicações psiquiátricas. Um seguimento prospectivo de pacientes idosos bipolares daria maior confiabilidade na avaliação das diferenças em substância cinzenta antes e depois do uso prolongado do lítio.

Algumas das diferenças em nosso estudo foram encontradas em regiões próximas aos ventrículos laterais. Devido à definição espacial intrínseca limitada das imagens de RMC, adicionada ao procedimento de suavização durante o processamento do SPM, nós não poderíamos excluir a possibilidade de que efeitos parciais de volume devido à dilatação ventricular pudessem ter influenciado o aparecimento das diferenças em regiões adjacentes de substância cinzenta. Entretanto, o uso de uma imagem molde baseada em nossas próprias

imagens de RMC, a qual se aproximava mais a população idosa em estudo, leva a um menor grau de deformação da imagem durante o processo da normalização espacial do que ele ocorreria se usássemos o molde padrão do SPM (que é baseado em indivíduos saudáveis sem dilatações ventriculares). Tal estratégia aumentou a especificidade espacial da nossa análise, minimizando a possibilidade de achados significativos serem decorrentes de uma normalização inadequada das imagens (GISPERT et al., 2003).

7. CONCLUSÃO

O grupo de pacientes idosos com TAB apresentou menor volume da região do giro temporal superior e médio direito em comparação aos idosos controles.

Pacientes bipolares idosos em uso prolongado do carbonato de lítio apresentaram maior volume nas regiões do giro parahipocampal esquerdo, caudado e tálamo bilateralmente, e menor volume em cíngulo posterior esquerdo em comparação com pacientes sem uso do lítio, sugerindo uma possível influência neuroprotetora do lítio nas regiões cerebrais associadas aos circuitos de memória quando comparados com pacientes sem uso do lítio. Quanto maior a dosagem de lítio utilizada e conseqüentemente maior a litemia, maior foi o volume do giro parahipocampal esquerdo nos pacientes bipolares.

Novas perspectivas do uso clínico do lítio no tratamento de doenças neurológicas agudas e de doenças neurodegenerativas crônicas devem ser investigadas, especialmente depois da execução de estudos longitudinais com pacientes bipolares e com demência, e possivelmente também com indivíduos saudáveis.

8. ANEXOS

**ANEXO A – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA
TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR SEGUNDO O
DSM-IV-TR**

Critérios para Episódio Depressivo Maior

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior, pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.

Nota: Não incluir sintomas nitidamente devidos a uma condição médica geral ou alucinações ou delírios incongruentes com o humor.

(1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por exemplo; sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (por exemplo, chora muito). Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.

(2) interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros).

(3) perda ou ganho significativo de peso sem estar de dieta (por exemplo, mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Nota: Em crianças, considerar falha em apresentar os ganhos de peso esperados.

(4) insônia ou hipersonia quase todos os dias.

(5) agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).

(6) fadiga ou perda da energia quase todos os dias.

(7) sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente).

(8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros).

(9) pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer o suicídio.

B. Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Maior (p. 319).

C. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativos ou prejuízos no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

D. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo, droga ou abuso de medicamento) ou de uma condição médica geral (por exemplo hipotireoidismo).

E. Os sintomas não são melhor explicados por Luto, ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo

funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

Critérios para Episódio Maníaco

A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, durando pelo menos 1 semana (ou qualquer duração, se a hospitalização é necessária).

B. Durante o período de perturbação do humor, três (ou mais) dos seguintes sintomas persistirem (quatro, se o humor é apenas irritável) e estiverem presentes em um grau significativo:

(1) auto-estima inflada ou grandiosidade

(2) necessidade de sono diminuída (por exemplo, sente-se repousado depois de apenas 3 horas de sono)

(3) mais loquaz do que o habitual ou pressão por falar

(4) fuga de idéias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão correndo

(5) distrabilidade (isto é, a atenção é desviada com excessiva facilidade para estímulos externos insignificantes ou irrelevantes)

(6) aumento de atividade dirigida a objetivos (socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora

(7) envolvimento excessivo em atividades prazerosas com um alto potencial para consequências dolorosas (por exemplo, envolvimento em surtos incontidos de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros tolos)

C. Os sintomas não satisfazem os critérios para Episódio Misto.

D. A perturbação de humor é suficientemente severa e pode causar prejuízo acentuado no funcionamento ocupacional, nas atividades sociais ou relacionamentos costumeiros com os outros, ou para exigir hospitalização, como um meio de evitar danos a si mesmo e a outros, ou existem aspectos psicóticos.

E. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo, uma droga de abuso, um medicamento ou um outro tratamento) ou de uma condição médica geral (por exemplo, hipertiroidismo).

Nota: Episódios tipo maníacos nitidamente causados por um tratamento antidepressivo somático (por exemplo, medicamentos, terapia eletroconvulsivas, fototerapia) não devem contar para um diagnóstico de Transtorno Bipolar 1.

Critérios para Episódio Misto

A. Satisfazem os critérios tanto para Episódio Maníaco quanto para Episódio Maníaco Depressivo Maior (exceto pela duração), quase todos os dias, durante um período mínimo de 1 semana.

B. A perturbação do humor é suficientemente severa para causar acentuado prejuízo no funcionamento ocupacional, em atividades sociais costumeiras ou relacionamento com os outros, ou para exigir a hospitalização para prevenir danos ao indivíduo e a outros, ou existem aspectos psicóticos.

C. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo, droga de abuso, medicamento ou outro tratamento) ou de uma condição médica geral (por exemplo, hipertireoidismo).

Nota: Episódios tipo mistos causados por um tratamento antidepressivo somático (por exemplo, medicamentos, terapia eletroconvulsivas, fototerapia) não devem contar para um diagnóstico de Transtorno Bipolar 1.

Critérios para Episódio Hipomaníaco

A. Um período distinto de humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável, durante todo o tempo ao longo de pelo menos 4 dias, nitidamente diferente do humor habitual não-deprimido.

B. Durante o período da perturbação do humor, três (ou mais) dos seguintes sintomas persistirem (quatro se o humor é apenas irritável) e estiverem presentes em um grau significativo:

(1) auto-estima inflada ou grandiosidade

(2) necessidade de sono diminuída (por ex., sente-se repousado depois de apenas 3 horas de sono)

(3) mais loquaz do que o habitual ou pressão por falar

(4) fuga de idéias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão ocorrendo

(5) distrabilidade (isto é, a atenção é desviada com demasiada facilidade para estímulos externos insignificantes ou irrelevantes)

(6) aumento da atividade dirigida a objetivos (socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora.

(7)Envolvimento excessivo em atividades prazerosas com alto potencial para consequências dolorosas (por ex., envolver-se em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros tolos).

C. O episódio está associado com uma inequívoca alteração no funcionamento, que não é característica da pessoa quando assintomática.

D. A perturbação do humor e a alteração no funcionamento são observáveis por outros.

E. O episódio não é suficientemente severo para causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou ocupacional, ou para exigir a hospitalização, nem existem aspectos psicóticos.

F. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex.; droga de abuso, medicamento, ou outro tratamento) ou de uma condição médica geral (por ex.; hipertireoidismo).

Nota: Os episódios tipo hipomaníacos nitidamente causados por um tratamento antidepressivo somático (por ex.; medicamentos, terapia eletroconvulsiva e fototerapia) não devem contar para um diagnóstico de Transtorno Bipolar II.

Critérios Diagnósticos para Transtorno Bipolar I, Episódio Maníaco Único.

A. Presença de apenas um Episódio Maníaco e ausência de qualquer Episódio Depressivo Maior no passado.

Nota: A recorrência é definida como uma mudança na polaridade a partir da depressão ou um intervalo de pelo menos 2 meses sem sintomas maníacos.

B. O Episódio Maníaco não é melhor explicado por Transtorno Esquizoafetivo nem está sobreposto a Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno Psicótico Sem Outra Especificação.

Especificar se:

Misto: se os sintomas satisfazem os critérios para um Episódio Misto

Especificar se: (para episódio atual ou mais recente):

Especificadores de Gravidade/ Psicóticos/ de Remissão

Com Características Catatônicas

Com Início no Pós-Parto

Critérios Diagnósticos para Transtorno Bipolar I, Episódio Mais Recente Hipomaníaco.

A. Atualmente (ou mais recentemente) em um Episódio Hipomaníaco

B. Houve, anteriormente, pelo menos um Episódio Maníaco ou Episódio Misto.

C. Os sintomas de humor causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional em outras áreas da vida do indivíduo.

D. Os episódios de humor nos Critérios A e B não são melhores explicados por Transtorno Esquizoafetivo nem estão sobrepostos a Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno Psicótico Sem Outra especificação.

Especificar.

**Especificadores de Curso Longitudinal (Com ou Sem Recuperação ente os Episódios)
Com Padrão Sazonal (aplica-se apenas ao padrão de Episódios Depressivos Maiores)
Com Ciclagem Rápida**

Critérios Diagnósticos para Transtorno Bipolar I, Episódio Mais Recente Maníaco.

A. Atualmente (ou mais recentemente) em um Episódio Maníaco

B. Houve, anteriormente, pelo menos um, Episódio Depressivo Maior, Episódio Maníaco ou Episódio Misto.

C. Os episódios de humor nos Critérios A e B não são melhores explicados por Transtorno Esquizoafetivo nem estão sobrepostos a Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno Psicótico Sem Outra especificação.

Especificar (para episódio atual ou mais recente):

**Especificadores de Gravidade/ Psicóticos/ de Remissão
Com Características Catatônicas
Com Início no Pós-Parto**

Especificar:

**Especificadores de Curso Longitudinal (Com ou Sem Recuperação ente os Episódios)
Com Padrão Sazonal (aplica-se apenas ao padrão de Episódios Depressivos Maiores)
Com Ciclagem Rápida**

Critérios Diagnósticos para Transtorno Bipolar I, Episódio Mais Recente Misto.

A. Atualmente (ou mais recentemente) em um Episódio Misto

B. Houve, anteriormente, pelo menos um, Episódio Depressivo Maior, Episódio Maníaco ou Episódio Misto

C. Os episódios de humor nos Critérios A e B não são melhores explicados por Transtorno Esquizoafetivo nem estão sobrepostos a Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno Psicótico Sem Outra especificação.

Especificar (para episódio atual ou mais recente):

**Especificadores de Gravidade/ Psicóticos/ de Remissão
Com Características Catatônicas
Com Início no Pós-Parto**

Especificar:

**Especificadores de Curso Longitudinal (Com ou Sem Recuperação ente os Episódios)
Com Padrão Sazonal (aplica-se apenas ao padrão de Episódios Depressivos Maiores)
Com Ciclagem Rápida**

Critérios Diagnósticos para Transtorno Bipolar I, Episódio Inespecífico.

A. Os critérios, exceto pela duração, são atualmente (ou forma mais recentemente) satisfeitos para um Episódio Maníaco, Episódio Hipomaníaco , Episódio Misto ou Episódio Depressivo Maior

B. Houve, anteriormente, pelo menos um, Episódio Maníaco ou Episódio Misto

C. Os sintomas de humor causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional em outras áreas da vida do indivíduo.

D. Os episódios de humor nos Critérios A e B não são melhores explicados por Transtorno Esquizoafetivo nem estão sobrepostos a Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno Psicótico Sem Outra especificação.

E. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo, droga de abuso, medicamento ou outro tratamento) ou de uma condição médica geral (por exemplo, hipertireoidismo).

Especificar:

**Especificadores de Curso Longitudinal (Com ou Sem Recuperação ente os Episódios)
Com Padrão Sazonal (aplica-se apenas ao padrão de Episódios Depressivos
Com Ciclagem Rápida**

**ANEXO B – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA
TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR SEGUNDO A CID-**

F-32. EPISÓDIO DEPRESSIVO

Nos episódios típicos de cada um dos três graus de depressão: leve, moderado ou grave, o paciente apresenta um rebaixamento do humor, redução da energia e diminuição da atividade. Existe alteração da capacidade de experimentar o prazer, perda de interesse, diminuição da capacidade de concentração, associadas em geral à fadiga importante, mesmo após um esforço mínimo. Observam-se em geral problemas do sono e diminuição do apetite. Existe quase sempre uma diminuição da auto-estima e da autoconfiança e freqüentemente idéias de culpabilidade e ou de indignidade, mesmo nas formas leves. O humor depressivo varia pouco de dia para dia ou segundo as circunstâncias e pode se acompanhar de sintomas ditos "somáticos", por exemplo perda de interesse ou prazer, despertar matinal precoce, várias horas antes da hora habitual de despertar, agravamento matinal da depressão, lentidão psicomotora importante, agitação, perda de apetite, perda de peso e perda da libido. O número e a gravidade dos sintomas permitem determinar três graus de um episódio depressivo: leve, moderado e grave.

Inclui: episódios isolados de (um) (uma):· depressão:· psicogênica· reativa· reação depressiva

Exclui: quando associados com transtornos de conduta em F91.- (F92.0)
transtornos (de):· adaptação (F43.2)· depressivo recorrente (F33.-)

F32.0 Episódio depressivo leve

Geralmente estão presentes ao menos dois ou três dos sintomas citados anteriormente. O paciente usualmente sofre com a presença destes sintomas mas provavelmente será capaz de desempenhar a maior parte das atividades.

F32.1 Episódio depressivo moderado

Geralmente estão presentes quatro ou mais dos sintomas citados anteriormente e o paciente aparentemente tem muita dificuldade para continuar a desempenhar as atividades de rotina.

F32.2 Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos

Episódio depressivo onde vários dos sintomas são marcantes e angustiantes, tipicamente a perda da auto-estima e idéias de desvalia ou culpa. As idéias e os atos suicidas são comuns e observa-se em geral uma série de sintomas "somáticos".

Depressão:

· agitada episódio único sem sintomas psicótico

- maior episódio único sem sintomas psicóticos
- vital episódio único sem sintomas psicótico

F32.3 Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos

Episódio depressivo correspondente á descrição de um episódio depressivo grave (F32.2) mas acompanhado de alucinações, idéias delirantes, de uma lentidão psicomotora ou de estupor de uma gravidade tal que todas as atividades sociais normais tornam-se impossíveis; pode existir o risco de morrer por suicídio, de desidratação ou de desnutrição. As alucinações e os delírios podem não corresponder ao caráter dominante do distúrbio afetivo.

Episódios isolados de:· depressão:· major com sintomas psicóticos· psicótica· psicose depressiva:· psicogênica· reativa

F32.8 Outros episódios depressivos

Depressão atípica

Episódios isolados de uma depressão "mascarada" SOE

F32.9 Episódio depressivo não especificado

Depressão SOE

Transtorno depressivo SOE

F30 EPISÓDIO MANÍACO

Todas as subdivisões desta categoria se aplicam exclusivamente a um episódio isolado. Um episódio hipomaníaco ou maníaco em indivíduo que já tenha apresentado um ou mais episódios afetivos prévios (depressivo, hipomaníaco, maníaco, ou misto) deve conduzir a um diagnóstico de transtorno afetivo bipolar (F31.-).

Inclui: transtorno bipolar, episódio maníaco isolado

F30.0 - HIPOMANIA

Transtorno caracterizado pela presença de uma elevação ligeira mas persistente do humor, da energia e da atividade, associada em geral a um sentimento intenso de bem-estar e de eficácia física e psíquica. Existe freqüentemente um aumento da sociabilidade, do desejo de falar, da familiaridade e da energia sexual, e uma redução da necessidade de sono; estes sintomas não são, entretanto, tão graves de modo a entravar o funcionamento profissional ou levar a uma rejeição social. A euforia e a sociabilidade são por vezes substituídas por irritabilidade, atitude pretenciosa ou comportamento grosseiro. As perturbações do humor e do comportamento não são acompanhadas de alucinações ou de idéias delirantes.

F30.1 - MANIA sem sintomas psicóticos

Presença de uma elevação do humor fora de proporção com a situação do sujeito, podendo variar de uma jovialidade descuidada a uma agitação praticamente incontrolável. Esta elevação se acompanha de um aumento da energia, levando à hiperatividade, um desejo de falar e uma redução da necessidade de sono. A atenção não pode ser mantida, e existe freqüentemente uma grande distração. O sujeito apresenta freqüentemente um aumento do auto-estima com idéias de grandeza e superestimativa de suas capacidades. A perda das inibições sociais pode levar a condutas imprudentes, irrazoáveis, inapropriadas ou deslocadas.

F30.2 - MANIA com sintomas psicóticos

Presença, além do quadro clínico descrito em F30.1, de idéias delirantes (em geral de grandeza) ou de alucinações (em geral do tipo de voz que fala diretamente ao sujeito) ou de agitação, de atividade motora excessiva e de fuga de idéias de uma gravidade tal que o sujeito se torna incompreensível ou inacessível a toda comunicação normal.

Estupor maníaco

Mania com sintomas psicóticos:

- congruentes com o humor
- incongruentes com o humor

F30.8 Outros episódios maníacos

F30.9 Episódio maníaco não especificado

Mania SOE

F31 TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR

Transtorno caracterizado por dois ou mais episódios nos quais o humor e o nível de atividade do sujeito estão profundamente perturbados, sendo que este distúrbio consiste em algumas ocasiões de uma elevação do humor e aumento da energia e da atividade (hipomania ou mania) e em outras, de um rebaixamento do humor e de redução da energia e da atividade (depressão). Pacientes que sofrem somente de episódios repetidos de hipomania ou mania são classificados como bipolares.

Inclui:

doença maníaco-depressiva

psicose maníaco-depressiva

reação maníaco-depressiva

Exclui: ciclotimia (F34.0)
transtorno bipolar, episódio maníaco isolado (F30.-)

F31.0 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual hipomaníaco

Episódio atual correspondente à descrição de uma hipomania tendo ocorrido, no passado, ao menos um outro episódio afetivo (hipomaníaco, maníaco, depressivo ou misto).

F31.1 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco sem sintomas psicóticos

Episódio atual maníaco correspondente à descrição de um episódio maníaco sem sintomas psicóticos (F30.1), tendo ocorrido, no passado, ao menos um outro episódio afetivo (hipomaníaco, maníaco, depressivo ou misto).

F31.2 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco com sintomas psicóticos

Episódio atual correspondente à descrição de um episódio maníaco com sintomas psicóticos (F30.2), tendo ocorrido, no passado, ao menos um outro episódio afetivo (hipomaníaco, maníaco, depressivo ou misto).

F31.3 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo leve ou moderado

Episódio atual correspondente à descrição de um episódio depressivo leve ou moderado (F32.0 ou F32.1), tendo ocorrido, no passado, ao menos um episódio afetivo hipomaníaco, maníaco ou misto bem comprovado.

F31.4 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave sem sintomas psicóticos

Episódio atual correspondentes à descrição de um episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos (F32.2), tendo ocorrido, no passado, ao menos um episódio afetivo hipomaníaco, maníaco ou misto bem documentado.

F31.5 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave com sintomas psicóticos

Episódio atual correspondente à descrição de um episódio depressivo grave com sintomas psicóticos (F32.3), tendo ocorrido, no passado, ao menos um episódio afetivo hipomaníaco, maníaco ou misto bem comprovado.

F31.6 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual misto

Ocorrência, no passado, de ao menos um episódio afetivo maníaco, hipomaníaco ou misto bem documentado, e episódio atual caracterizado pela presença simultânea de sintomas maníacos e depressivos ou por uma alternância rápida de sintomas maníacos e depressivos.

Exclui: episódio afetivo misto isolado (F38.0)

F31.7 Transtorno afetivo bipolar, atualmente em remissão

Ocorrência, no passado, de ao menos um episódio afetivo maníaco, hipomaníaco ou misto muito bem comprovado, e de ao menos um outro episódio afetivo (hipomaníaco, maníaco, depressivo ou misto) mas sem nenhuma perturbação significativa do humor, nem atualmente nem no curso dos últimos meses. As remissões sob tratamento profilático devem ser classificadas aqui.

F31.8 Outros transtornos afetivos bipolares

Episódios maníacos recidivantes SOE

Transtorno bipolar II

F31.9 Transtorno afetivo bipolar não especificado

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E

ESCLARECIDO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “ESTUDO COMPARATIVO COM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CEREBRAL EM IDOSOS COM TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR USUARIOS OU NAO DE LITIO”

PESQUISADOR: Prof. Dr. Homero Pinto Vallada Filho

CARGO/FUNÇÃO: médico psiquiatra INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 54.439

UNIDADE DO HCFMUSP: Laboratório de Neurociências – LIM 27 do Instituto de Psiquiatria

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO **X**

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : dois anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1- O lítio é uma medicação que está completando 50 anos de uso na prática psiquiátrica mas só recentemente seus mecanismos de ação começaram a ser melhor entendidos. Um dos seus possíveis efeitos seria o de neuroproteção, diminuindo ou retardando o processo de morte neuronal. Com o objetivo de estudar este efeito neuroprotetor, estaremos avaliando através de exame de neuroimagem algumas regiões cerebrais daqueles pacientes que usaram e daqueles que não usaram o lítio pelo Transtorno Afetivo Bipolar. Estaremos comparando estas regiões dos pacientes entre si e também com pacientes sem o diagnóstico de Transtorno Afetivo Bipolar.

2- Se você concordar em fazer parte do nosso estudo, você fará uma entrevista com um médico psiquiatra a fim de obtermos informação sobre seus antecedentes psiquiátricos quando houver, e responderá a dois questionários para verificarmos se você possui depressão ou outro transtorno psiquiátrico chamado de mania. Realizará também um exame de Ressonância Magnética Cerebral com duração de aproximadamente 30 min. Naqueles indivíduos que usam o Lítio, será necessário coleta de cerca de 10 ml de sangue para verificarmos sua dosagem no sangue.

3- Os participantes só terão os riscos inerentes ao exame de Ressonância Magnética Cerebral e da punção venosa.

4- As informações obtidas neste estudo poderão nos ajudar a entender os efeitos do uso crônico do carbonato de lítio em pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar , especialmente sobre seu efeito no tecido cerebral.

5- Nenhum

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Stevin Parreira Zung BIP: 3444-4545 cód: 9125

Instituto de Psiquiatria R. Dr. Ovídio Pires de Campos s/n 3º andar tel:
3069-7129

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2002 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“ESTUDO COMPARATIVO COM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CEREBRAL EM IDOSOS COM TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR USUARIOS OU NAO DE LITIO”

PESQUISADOR: Dr. Stevin Parreira Zung

O lítio é uma medicação que está completando 50 anos de uso na prática psiquiátrica mas só recentemente seus mecanismos de ação começaram a ser melhor entendidos. Um dos seus possíveis efeitos seria o de diminuir ou retardar o processo de morte das células do cérebro. Com o objetivo de estudar este efeito, estaremos avaliando através de exame de neuroimagem algumas regiões do cérebro daqueles pacientes que usaram e daqueles que não usaram o lítio pelo Transtorno Afetivo Bipolar. Estaremos comparando estas regiões dos pacientes entre si e também com pacientes sem o diagnóstico de Transtorno Afetivo Bipolar.

Se você concordar em fazer parte do nosso estudo, você fará uma entrevista com um médico psiquiatra a fim de obtermos informação sobre seus antecedentes psiquiátricos quando houver, e responderá a dois questionários para verificarmos se você possui depressão ou outro transtorno psiquiátrico chamado de mania. Realizará também um exame de Ressonância Magnética Cerebral com duração de aproximadamente 30 min. Tal exame será realizado no InCor- Instituto do Coração em data a ser agendada. Naqueles indivíduos que usam o Lítio, será necessário coleta de cerca de 10 ml de sangue para verificarmos sua dosagem no sangue.

Os participantes só terão os riscos inerentes ao exame de Ressonância Magnética Cerebral e da punção venosa.

As informações obtidas neste estudo poderão nos ajudar a entender os efeitos do uso crônico do carbonato de lítio em pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar , especialmente sobre seu efeito no tecido cerebral.

Eu _____,
declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2003.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

**ANEXO D – CARTAS DE APROVAÇÃO PELAS
COMISSÕES DE ÉTICA**



HOSPITAL DAS CLÍNICAS

D A

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAIXA POSTAL, 3671

SÃO PAULO - BRASIL

DEPTO. DE PSIQUIATRIA DA FIMUSP
RECEBIDO em 14/05/2002
horário: 11h30

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08.05.02, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **155/02**, intitulado: "Estudo comparativo com Ressonância Magnética de crânio em idosos com Transtorno Afetivo Bipolar usuários ou não de Lítio", do Departamento de PSIQUIATRIA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: PROF. DR. HOMERO PINTO VALLADA FILHO

Pesquisador(a) Executante: DR. STEVIN PARREIRA ZUNG

CAPPesq, 08 de maio de 2002.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").



IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS

APROVADO PELA CONEP/MS EM 30/04/97-REF: CNS/CARTA 32 DOC.

Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 112 Santa Cecília CEP 01277900 São Paulo -SP

PABX (11) 32240122 Ramal: 5502 - Fax- Ramal: 5710 E-mail: eticamed@santacasasp.org.br

São Paulo ,11e fevereiro de 2003

Projeto nº243/03
Informe este número para identificar
seu projeto no CEP

Ilmo.(a).Sr.(a)

Dr. (a).Stevin Parreira Zung

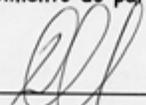
Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental

O Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMSP, reunido no dia **27/11/2002** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu projeto de pesquisa:

"Estudo comparativo com ressonância magnética cerebral em idosos com transtornos afetivo bipolar usuários ou não de litio",emitiu parecer inicial em pendência e nesta data enquadrando-o na seguinte categoria:

- Aprovado inclusive o TCLE;**
- Com pendência** modificações ou informação relevante a serem atendidas em 60 dias ;
- Retirado**, por não ser reapresentado no prazo determinado;
- Não aprovado:** e
- Aprovado inclusive o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) e**

encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - MS-CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias. Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.



Prof. Dr. Daniel R. Muñoz
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
ISCMSP

**ANEXO E – ROTEIRO ESTRUTURADO
PARA COLETA DE DADOS**

QUESTIONÁRIO PARA PESQUISA

TAB com Lítio

TAB sem Lítio

alta

em acompanhamento

Prontuário desde: / /

local do estudo: () IPQ () Santa Casa data/...../.....

Nome:

RG:.....

telefone: ()

endereço:..... bairro:

nome do responsável:..... parentesco:

data nascimento: / /19 idade: anos sexo: () masc () fem

TAB I II III

Eixo II: T. Personalidade não sim - qual

MADRS pontos data: / / 200

YOUNG pontos data: / / 200

RMC: / / 200

IQCode:

1- Dados Sócio-demográficos

() casado ou amasiado () viúvo () separado () solteiro

ocupação:.....

tempo aposentadoria: anos

escolaridade:..... anos () I^oi () I^oc () II^oi () II^oc () III^o

socio econômico: () A1 () A2 () B1 () B2 () C () D () E pontos:

Etnia: caucasiano asiático negróide brasileiro mestiço Outros: _____

Cor: branco amarelo negro pardo

2- História Familiar

Psiquiátrica: não

TAB

Depressão

Esquizofrenia

T. ansiedade

T. alimentar

Tentativa Suicídio/suicídio

Uso de álcool

Uso de drogas

demência

Outros

sim

não sim parentesco:

3- HISTÓRIA CLÍNICA

hipotireoidismo não sim
diabetes não sim tipo.....
IAM não sim - número..... último
HAS não sim
AVC não sim - número.....
Asma / bronquite não sim
TCE não sim - número.....
epilepsia ou convulsões não sim
câncer não sim..... época remissão não sim
tabagismo não sim - maços/dia..... parou não sim - desde.....
problemas c/ álcool não sim - consumo máximo..... remissão não sim
problemas c/ drogas não sim - consumo máximo..... remissão não sim
Outros
Cirurgias: tipo ano.....
ECT: não sim – número de sessões ano.....

4- História do TAB

Início: idade anos ou ano ou anos historia
1º episódio: depressão mania

Episódios afetivos: total: não é possível determinar

depressão 1º: último: nº:
caso seja possível determinar, anos em que apresentou depressão

mania 1º: último: nº:
caso seja possível determinar, anos em que apresentou mania

Internações: total: depressão mania

Tempo em Remissão:(meses/anos)

Ciclagem rápida: não sim
Estado misto: não sim Ciclagem induzida por AD não sim

EM FASES MANIACAS: sintomas psicóticos não sim () delírios () alucinações

EM FASES DEPRESSIVAS: sintomas psicóticos não sim () delírios () alucinações

TENTATIVA DE SUICÍDIO não sim número.....

5- Uso de Medicamentos

atualmente:

antihipertensivos não sim tipo dose.....mg/d
antihipertensivos não sim tipo dose.....mg/d
diuréticos não sim tipo dose.....mg/d
antiarrítmicos não sim tipo dose.....mg/d
anticoagulantes não sim tipo dose.....mg/d
corticóides não sim tipo dose.....mg/d
diabetes não sim tipo dose.....mg/d
levotiroxina (T4) não sim tipo dose.....mg/d
outros não sim tipo dose.....mg/d

a) Estabilizadores do Humor

OXCARBAZEPINA não sim mg/d atual progresso em

LAMOTRIGINA não sim mg/d atual progresso em

TOPIRAMATO não sim mg/d atual progresso em

GABAPENTINA não sim mg/d atual progresso em

b) Antidepressivos

IMAO

Tranilcipromina não sim mg/d atual progresso em

Moclobemida não sim. mg/d atual progresso em

Outros mg/d atual progresso em

Tricíclicos / Tetracíclicos

Amitriptilina não sim. mg/d atual progresso em

Imipramina não sim mg/d atual progresso em

Clomipramina não sim mg/d atual progresso em

Nortriptilina não sim. mg/d atual progresso em

Maprotilina não sim mg/d atual progresso em

Mianserina não sim. mg/d atual progresso em

Outros mg/d atual progresso em

ISRS

Fluoxetina não sim mg/d atual progresso em

Sertralina não sim mg/d atual progresso em

Paroxetina não sim mg/d atual progresso em

Citalopram não sim mg/d atual progresso em

Escitalopram não sim. mg/d atual progresso em

Fluvoxamina não sim mg/d atual progresso em

Outros mg/d atual progresso em

Outros

Venlafaxina não sim. mg/d atual progresso em

Reboxetina não sim mg/d atual progresso em

Mirtazapina não sim. mg/d atual progresso em

Amineptina não sim. mg/d atual progresso em

Minalciprano não sim. mg/d atual progresso em

Bupropiona não sim mg/d atual progresso em

Outros mg/d atual progresso em

c) Antipsicóticos

Haloperidol não sim mg/d atual progresso em

Olanzapina não sim mg/d atual progresso em

Clorpromazina não sim mg/d atual progresso em

Levomepromazina não sim mg/d atual progresso em

Risperidona não sim mg/d atual progresso em

Tioridazina não sim mg/d atual progresso em

Periciazina não sim mg/d atual progresso em

Clozapina não sim ... mg/d atual progresso em

Trifluoperazina não sim ... mg/d atual progresso em

Sulpirida não sim mg/d atual progresso em

Zuclopentixol não sim ... mg/d atual progresso em

Quetiapina não sim ... mg/d atual progresso em

Ziprasidona não sim ... mg/d atual progresso em

Pimozida não sim ... mg/d atual progresso em

Pipotiazina não sim ... mg/d atual progresso em

Penfluridol não sim ... mg/d atual progresso em

Flufenazina não sim ... mg/d atual progresso em

Amisulprida não sim mg/d atual progresso em

Outros mg/d atual progresso em

d) Benzodiazepínicos

Diazepam não sim mg/d atual progresso em

Bromazepam não sim mg/d atual progresso em

Clonazepam não sim mg/d atual progresso em

Alprazolam não sim mg/d atual progresso em

Midazolam não sim mg/d atual progresso em

Lorazepam não sim mg/d atual progresso em

Flurazepam não sim mg/d atual progresso em

Clozapolam não sim mg/d atual progresso em

Clordiazepóxido não sim mg/d atual progresso em

Flunitrazepam não sim mg/d atual progresso em

Estazolam não sim mg/d atual progresso em

Oxazepam não sim mg/d atual progresso em

Clobazam não sim mg/d atual progresso em

Nitrazepam não sim mg/d atual progresso em

Outros mg/d atual progresso em

e) Outras

Prometazina não sim mg/d atual progresso em

Biperideno não sim mg/d atual progresso em

Buspirona não sim mg/d atual progresso em

Zolpidem não sim mg/d atual progresso em

Zaleplona não sim mg/d atual progresso em

Outros mg/d atual progresso em

Outros mg/d atual progresso em

LITIO

não sim

atual mg/d desde (tempo total de usomeses)

progresso mg/d desdeaté (tempo total de usomeses)

Litemias: data / / lítio mg/dia

VALPROATO

não sim

atual mg/d desde (tempo total de usomeses)

progresso mg/d desdeaté (tempo total de usomeses)

Nível sérico: data / / valp mg/dia

CARBAMAZEPINA

não sim

atual mg/d desde (tempo total de usomeses)

progresso mg/d desdeaté (tempo total de usomeses)

Nível sérico: data / / CBZ

ANEXO F – ESCALA DE MANIA

DE YOUNG

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE MANIA - EAM

Young Mania Rating Scale

Nome:

Matrícula:

Data: / / 2003

Grupo: lítio não lítio controle

1- Humor e afeto elevados

- (0) Ausência de elevação do humor ou afeto
- (1) Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados
- (2) Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, autoconfiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento
- (3) Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso
- (4) Eufórico; risos inadequados, cantando
- (X) Não avaliado

2- Atividade motora - Energia aumentadas

- (0) Ausente
- (1) Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora
- (2) Apresenta-se animado ou com gestos aumentados
- (3) Energia excessiva; às vezes, hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado)
- (4) Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado)
- (X) Não avaliado

3- Interesse sexual

- (0) Normal; sem aumento
- (1) Discreta ou possivelmente aumentado
- (2) Descreve aumento subjetivo, quando questionado
- (3) Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto-relato de hipersexualidade
- (4) Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas
- (X) Não avaliado

4- Sono

- (0) Não relata diminuição do sono
- (1) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual
- (2) Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual
- (3) Relata diminuição da necessidade de sono
- (4) Nega necessidade de sono
- (X) Não avaliado

5- Irritabilidade

- (0) Ausente
- (2) Subjetivamente aumentada
- (4) Irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria
- (6) Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo
- (8) Hostil; não cooperativo; entrevista impossível
- (X) Não avaliado

6- Fala (velocidade e quantidade)

- (0) Sem aumento
- (2) Percebe-se mais falante do que o (2) seu habitual
- (4) Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborrêico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala)
- (6) Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; junto com o entrevistador)
- (8) Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador)
- (X) Não avaliado

7. Linguagem - Distúrbio do pensamento

- (0) Sem alterações
- (1) Circunstancial; pensamentos rápidos
- (2) Perde objetivos do pensamento; muda de assunto frequentemente; pensamentos muito acelerados
- (3) Fuga de idéias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante
- (4) Incoerência; comunicação impossível
- (X) Não avaliado

8. Conteúdo

- (0) Normal
- (2) Novos interesses e planos compatíveis com a cond sociocultural do paciente, mas questionáveis
- (4) Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição socioeconômica do paciente; hiper-religioso
- (6) Idéias supervalorizadas
- (8) Delírios
- (X) Não avaliado

9. Comportamento disruptivo agressivo

- (0) Ausente, cooperativo
- (2) Sarcástico; barulhento, às vezes; desconfiado
- (4) Ameaça o entrevistador, gritando; entrevista difícil
- (6) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível
- (X) Não avaliado

10. Aparência

- (0) Arrumado e vestido apropriadamente
- (1) Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados
- (2) Precariamente asseado; despenteado moderadamente vestido com exagero
- (3) Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante
- (4) Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras
- (X) Não avaliado

11. Insight (discernimento)

- (0) Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento
- (1) Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento
- (2) Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento
- (3) Insight ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento
- (4) Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento
- (X) Não avaliado

**ANEXO G – ESCALA DE DEPRESSÃO DE
MONTGOMERY-ÅSBERG (MADRS)**

Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery-Åsberg

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - MADRS

Nome:

Matrícula:

Data: / / 2003

Grupo: lítio não lítio controle

1) TRISTEZA APARENTE

Representa desânimo, tristeza e desespero (mais que um abatimento transitório), refletidos na fala, expressão facial e postura. Avaliar pela profundidade e incapacidade para se animar.

- 0 - nenhuma tristeza
- 2 - aparentemente abatido, mas anima-se ocasionalmente
- 4 - parece triste e infeliz o tempo todo
- 6 - tristeza e desânimo extremos e persistentes

2) TRISTEZA RELATADA

Representa o humor vivenciado, subjetivamente, sem considerar se o mesmo se reflete na aparência ou não. Inclui humor deprimido, desânimo, tristeza e o sentimento de desamparo e desesperança. Avaliar de acordo com a intensidade, duração e extensão com as quais o humor é influenciado pelos eventos.

Exaltação do humor avaliada como zero neste item.

- 0 - tristeza ocasional pode ocorrer em determinadas circunstâncias
- 2 - sentimento predominante de tristeza, mas anima-se em certas ocasiões
- 4 - sentimento persistentes de tristeza ou desesperança. O humor é ainda influenciado por circunstâncias externas
- 6 - experiência persistente de miséria ou desânimo extremo

3) TENSÃO INTERIOR

Representa sentimento de desconforto indefinido, irritabilidade, confusão interna, tensão mental próxima ao pânico, apreensão e angustia. Avaliar de acordo com a intensidade, frequência, duração e com a extensão da necessidade de apoio pelo entrevistador.

- 0 - tranqüilo; tensão interior somente fugaz
- 2 - sentimento ocasionais de irritação e desconforto indefinidos
- 4 - sentimentos persistentes e tensão interior, ou pânico intermitente, o qual o paciente somente consegue controlar com alguma dificuldade
- 6 - apreensão ou angustia insuperáveis, pânico incontrolável

4) ALTERAÇÃO DO SONO

Representa a experiência subjetiva de redução ou profundidade do sono em comparação com o padrão pessoal do próprio paciente em condições saudáveis.

- 0 - dorme como sempre o fez
- 2 - dificuldade leve em conciliar o sono ou sono discretamente reduzido, leve ou interrompido
- 4 - sono reduzido ou interrompido, pelo menos por duas horas
- 6 - menos que duas ou três horas de sono

5) **DIMINUIÇÃO DO APETITE**

Representa o sentimento de perda do apetite em comparação com o período em que estava bem.

- 0 - apetite normal ou aumentado
- 2 - apetite discretamente reduzido
- 4 - nenhum apetite, a comida não tem sabor, precisa esforçar-se para comer
- 6 - precisa ser forçado a comer, recusa alimentação

6) **DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO**

Representa dificuldades em organizar o próprio pensamento, chegando a uma falta de concentração incapacitante. Avaliar de acordo com a intensidade, frequência e grau da incapacidade resultante.

- 0 - nenhuma dificuldade para se concentrar
- 2 - dificuldades eventuais para organizar o próprio pensamento
- 4 - dificuldades de concentração e articulação dos pensamentos que interferem com leitura ou conversação
- 6 - falta de concentração incapacitante

7) **INIBIÇÃO MOTORA**

Representa dificuldade para iniciar ou lentidão para iniciar ou desempenhar atividades cotidianas

- 0 - raramente alguma dificuldade para iniciar atividades; nenhuma lentificação
- 2 - dificuldades para iniciar as atividades
- 4 - dificuldades para iniciar atividades rotineiras simples que são desempenhadas com muito esforço
- 6 - inércia completa, incapaz de iniciar qualquer atividade sem auxílio

8) **INCAPACIDADE DE SENTIR**

Representa a experiência subjetiva de interesse reduzido pelo ambiente, ou pelas atividades que normalmente dão prazer. A capacidade de reagir com emoção adequada às circunstâncias ou pessoas está reduzida.

- 0 - interesse normal pelo ambiente ou pessoas
- 2 - capacidade reduzida em apreciar seus interesses habituais; capacidade reduzida para sentir raiva
- 4 - perda do interesse pelo ambiente; perda dos sentimentos pelos amigos ou conhecidos
- 6 - a experiência de estar emocionalmente paralisado, incapacidade de sentir raiva ou pesar e uma completa ou mesmo dolorosa falta de sentimentos por parentes próximos e amigos

9) **PENSAMENTOS PESSIMISTAS**

Representa pensamentos de culpa, inferioridade, pecado, auto-depreciação, remorso e ruína.

- 0 - nenhum pensamento pessimista
- 2 - idéias flutuantes de falha, auto-reprovação ou auto-depreciação
- 4 - auto acusações persistentes, ou idéias definidas, porém ainda racionais, de culpa ou pecado
- 6 - delírio de ruína, remorso e pecado irredimível; auto acusações absurdas

10) **PENSAMENTOS SUICIDAS**

Representa sentimento de que a vida não vale a pena ser vivida, que uma morte natural seria bem-vinda, pensamentos suicidas e preparativos para o suicídio. Tentativas de suicídio não deverão por si mesma influenciar a avaliação.

- 0 - aprecia a vida ou a aceita como ela é
- 2 - Enfastiado de viver. Pensamentos suicidas transitórios
- 4 - cansado da vida pensamentos suicidas são frequentes e o suicídio é considerado como uma possível solução, mas sem planos específicos ou intenções
- 6 - planos explícitos de suicídio quando houver uma oportunidade prepara-se ativamente para o suicídio.

ESCORE TOTAL:

ANEXO H – QUESTIONÁRIO DO INFORMANTE
SOBRE DECLÍNIO COGNITIVO NOS IDOSOS
(IQCODE)

Agora nós queremos que você se lembre como o seu familiar estava há 10 anos atrás, e compare com o estado em que ele(a) está agora. As questões abaixo são situações nas quais esta pessoa usa sua memória, ou inteligência e nós queremos que você indique se estas situações melhoraram, pioraram ou se permaneceram do mesmo jeito, nos últimos dez anos. Por exemplo, se há 10 anos atrás esta pessoa sempre se esquecia onde guardava suas coisas, e ainda se esquece, isto seria considerado como “não muito alterado”.

Marque com um “x” na resposta apropriada. Se a pessoa nunca fez determinada função ou tarefa, marque “não se aplica”. Se o familiar não tem certeza ou desconhece alguma informação, marque “não sabe”.

Comparada há 10 anos atrás, como essa pessoa está em	Muito melhor	Melhor	Não muito alterado	Pior	Muito pior	Não se aplica	Não sabe
1. Reconhecer familiares e amigos							
2. Lembrar-se do nome dos familiare-amigos							
3. Lembrar-se de coisas sobre os familiares							
4. Lembrar-se de coisas que aconteceram há pouco tempo							
5. Lembrar-se de conversas dos últimos dias							
6. Esquecer o que ele(a) queria dizer no meio da conversa							
7. Lembrar-se do seu endereço e telefone							
8. Lembrar-se em que dia e mês estamos							
9. Lembrar onde as coisas são guardadas usualmente (ex. roupa, talheres, etc)							
10. Lembrar onde achar coisas que foram guardadas em lugar diferente do de que de costume (ex. óculos, dinheiro, chaves)							
11. Adaptar-se a mudanças em sua rotina diária							
12. Saber usar aparelhos domésticos que já conhece							

13. Aprender a usar um aparelho doméstico novo							
14. Aprender novas coisas em geral							
15. Lembrar-se de coisas que aconteceram quando ele (a) era jovem							
16. Lembrar-se de coisas que ele(a) aprendeu quando era jovem							
17. Entender o significado de palavras pouco comuns							
18. Entender artigos de revista e de jornal							
19. Acompanhar uma história em um livro ou na televisão (ex. novelas, seriados, filmes)							
20. Escrever uma carta para amigos ou para negócios							
21. Conhecer fatos históricos importantes do passado							
22. Tomar decisões em questões do dia-a-dia							
23. Lidar com dinheiro para fazer compras							
24. Lidar com suas finanças, por exemplo, pensão, coisas de banco							
25. Lidar com outros problemas concretos do dia-a-dia, como por exemplo, saber quanta comida comprar, quanto tempo transcorreu entre as visitas de familiares ou amigos							
26. Compreender o que se passa a sua volta.							

ANEXO I – *Operational Criteria Checklist*

for Psychotic Illness

(OPCRIT)

Descrição dos critérios de pontuação do OPCRIT

1. Fonte de avaliação

- 1 = Registros/processos clínicos hospitalares
- 2 = Entrevista estruturada efetuada com o indivíduo
- 3 = Sumário preparado
- 4 = Entrevista com o informante
- 5 = Combinação de fontes incluindo entrevista estruturada
- 6 = Combinação de fontes excluindo entrevista estruturada

2. Período de tempo

- 1 = Atual/presente ou episódio mais recente
- 2 = Episódio mais grave que teve
- 3 = Ocorrência em toda a vida de sintomas e sinais
- 4 = Outro episódio especificado ou período de tempo

3. Código do sexo

- 0 = Masculino
- 1 = Feminino

4. Idade de início

Deve ser dado até o ano mais próximo e define-se como a idade mais precoce com que procurou ajuda médica por razões psiquiátricas ou com que os sintomas começaram a causar tensão subjetiva ou prejuízo no funcionamento. (Registrar idade em anos; exemplo: 35.)

5. Modo de início

- 1 = Início súbito definido dentro de horas ou dias
 - 2 = Início agudo definido dentro de 1 semana
 - 3 = Início moderadamente agudo definido dentro de 1 mês
 - 4 = Início gradual durante um período de até 6 meses
 - 5 = Início insidioso durante um período maior que 6 meses
- Cotar por cima (com pontuação mais baixa) se em dúvida.

6. Solteiro

- O indivíduo nunca casou ou (nunca) viveu como se estivesse casado.
- 0 = Casado
 - 1 = Solteiro

7. Desempregado

O indivíduo não estava empregado no início como definido acima (item 4). Mulheres que trabalham o dia todo em casa são cotadas como empregadas. Estudantes que freqüentam aulas em período integral de um curso são cotados como empregados.

- 0 = Empregado
- 1 = Desempregado

8. Duração da doença em semanas (máximo: 99)

A duração total da doença inclui incapacidades prodrômicas e residuais assim como a fase ativa da doença. No distúrbio psicótico, sintomas da fase prodrômica e residual são cotados quando forem apresentados, antes ou depois do episódio ativo, dois dos seguintes sintomas: isolamento social; prejuízo social; comportamento marcadamente peculiar ou diferente; marcado prejuízo na higiene pessoal; afeto embotado, superficial ou inapropriado; discurso digressivo, vago ou hiper-elaborado; ideação estranha ou bizarra; e vivências perceptivas fora do normal.

9. Mau ajustamento pré-mórbido ao trabalho

Refere-se à história de trabalho antes do início da doença. Deve ser cotado (como = 1) se o doente tiver sido incapaz de manter qualquer trabalho durante mais que 6 meses, tiver uma história de mudanças freqüentes de

emprego ou tiver sido somente capaz de agüentar um trabalho bem abaixo do esperado pelo seu nível educacional na época do primeiro contato psiquiátrico. Também cotar positivamente um padrão de trabalho doméstico (donas de casa) persistentemente muito mal e insucesso em acompanhar os estudos.

0 = bom ajustamento pré-mórbido

1 = mau ajustamento pré-mórbido

10. Mau ajustamento social pré-mórbido

O doente achava difícil iniciar ou manter relações normais, mostrava persistente isolamento social, mantinha-se ensimesmado ou mantinha interesses solitários antes dos sintomas psicóticos.

0 = bom ajustamento

1 = mau ajustamento

11. Distúrbio de personalidade pré-mórbido

Evidência de distúrbio de personalidade inadequada, esquizóide, esquizotípica, paranóide, ciclotímica, psicopática e/ou sociopática presente desde a adolescência e anterior ao início dos sintomas psicóticos.

0 = ausente

1 = presente

12. Abuso de álcool/drogas dentro de 1 ano do início de sintomas psicóticos

Abuso de álcool: quando a quantidade é excessiva (julgamento do avaliador), quando ocorrem complicações relacionadas com o álcool durante o ano anterior ao primeiro contato psiquiátrico (deve ser avaliado rigorosamente, pois é critério de exclusão para algumas definições de esquizofrenia).

0 = ausente

1 = presente

Abuso de drogas: quando drogas não prescritas são repetidamente tomadas ou drogas prescritas são usadas em quantidades excessivas e sem supervisão médica no ano anterior ao primeiro contato psiquiátrico.

0 = ausente

1 = presente

13. História familiar da esquizofrenia

Clara história de esquizofrenia em parentes de primeiro ou segundo grau.

0 = não

1 = sim

14. História familiar de outra doença psiquiátrica

Parentes em primeiro ou segundo grau têm outra doença psiquiátrica suficientemente grave para justificar encaminhamento psiquiátrico.

0 = não

1 = sim

15. Doença cerebral estrutural anterior ao início

Há evidência pelo exame físico e/ou investigações especiais de doença física que pode explicar todos ou a maioria dos sintomas mentais. Isto pode incluir uma lesão cerebral clara (ou lesões), marcada perturbação metabólica ou estado induzido por drogas que sabidamente causam perturbação psicótica, confusão ou alteração do grau de consciência. Anomalias não-específicas (exemplo: alargamento dos ventrículos no TCC) não devem ser incluídas.

0 = ausente

1 = presente

16. Claro estressor psicossocial anterior ao início

Ocorreu um acontecimento ameaçador grave ou moderadamente grave antes do início do distúrbio, que é improvável ser resultado do próprio comportamento do indivíduo (isto é, o acontecimento pode ser visto como independente ou incontrolável).

0 = ausente

1 = presente

17. Comportamento bizarro

Comportamento que é estranho e incompreensível aos outros. Inclui comportamento que pode ser interpretado como uma resposta a alucinações auditivas ou interferência com o pensamento.

0 = ausente

1 = presente

18. Catatonia

O doente exibe persistentes maneirismos, estereotípias, posturas, catalepsia, aderência automática às instruções, estupor ou excitação que não são explicáveis por alterações afetivas.

0 = ausente

7 = se presente durante pelo menos uma porção significativa de tempo durante um período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = se presente durante qualquer outra duração ou se a duração é desconhecida

19. Atividade excessiva

O doente está marcadamente hiperativo. Isso inclui atividade motora, social e sexual.

8 = se a hiperatividade dura pelo menos 2 dias

9 = para uma duração de pelo menos 4 dias

1 = para uma duração de pelo menos 1 semana

2 = para uma duração de pelo menos 2 semanas

20. Atividade perigosa

O doente está excessivamente envolvido em atividades com elevado potencial de conseqüências dolorosas, que não é reconhecido (exemplo: gastos excessivos, indiscrições sexuais, condução perigosa, etc.).

8 = para uma duração de pelo menos 2 dias

9 = para uma duração de pelo menos 4 dias

2 = duração de pelo menos 2 semanas

1 = duração de pelo menos 1 semana

21. Distratibilidade

O doente vivencia dificuldades de concentração no que se passa à sua volta porque a atenção é muito facilmente desviada para fatores irrelevantes ou externos.

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = duração de pelo menos 4 dias

2 = pelo menos 2 semanas

1 = pelo menos 1 semana

22. Necessidade de sono reduzida

O doente dorme menos mas não se queixa de insônia. O tempo extra acordado é habitualmente ocupado com atividades excessivas.

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = duração de pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

23. Atividade agitada

O doente mostra atividade excessiva, tal como excitação motora, torcer as mãos, andar de um lado para o outro, tudo habitualmente acompanhado por uma expressão de angústia mental.

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

24. Atividade lentificada

O doente refere que se sente lentificado e incapaz de se mexer. Outros podem descrever sentimentos subjetivos de retardamento que podem ser notados pelo clínico que o examina.

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

25. Perda de energia/cansaço

Queixa subjetiva de se sentir excessivamente cansado e sem energia.

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

26. Discurso difícil de entender

Discurso que torna a comunicação difícil por causa da falta de organização lógica ou organização compreensível. Não inclui disartria ou dificuldade em falar.

0 = ausente

1 = presente

27. Incoerência

A construção gramatical normal das frases se rompeu. Inclui "salada de palavras" e deve ser cotada somente conservadoramente para formas extremas de distúrbio formal do pensamento.

0 = ausente

7 = se presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou a duração não está especificada

28. Distúrbio formal do pensamento positivo

O doente tem um discurso fluente mas tende a se comunicar mal devido a neologismos, uso bizarro de palavras, descarrilamento, perda da associação.

0 = ausente

7 = se presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

29. Distúrbio formal do pensamento negativo

Inclui pobreza do pensamento, freqüente bloqueio do pensamento, pobreza do discurso ou pobreza do conteúdo do discurso.

0 = ausente

1 = presente

30. Pressão do discurso

O doente está muito mais falador do que o habitual ou sente-se sob pressão para continuar a falar. Inclui distúrbio formal do pensamento tipo maníaco com associações por sons, jogos de palavras ou rimas.

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = duração de pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

31. Pensamentos acelerados

O doente vivencia os pensamentos que ocorrem em sua cabeça, ou os outros observam fuga de idéias e acham difícil seguir o que o doente está dizendo, ou o interrompem por causa da rapidez e quantidade do discurso.

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

32. Restrição do afeto

As respostas emocionais do doente são limitadas em amplitude, e na entrevista há uma impressão de indiferença maliciosa ou de "falta de contato".

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

33. Embotamento afetivo

As respostas emocionais do doente são persistentemente sem grande profundidade e mostram uma completa falência em ressoar a mudança exterior. Diferenças entre restrição e embotamento do afeto devem ser consideradas de grau, com embotamento sendo somente cotado em casos extremos.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

34. Afeto inapropriado

As respostas emocionais do doente são inapropriadas às circunstâncias; por exemplo: rir enquanto se discutem ocorrências dolorosas ou tristes, "risinhos" tolos sem razão aparente.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo por pelo menos 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

35. Elevação do humor

O humor predominante do doente é de euforia.

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = duração de pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

Se a euforia durou menos de 1 semana, mas o doente foi hospitalizado por doença afetiva, cotar 1.

36. Humor irritável

O humor do doente é predominantemente irritável.

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

Se a euforia durou menos de 1 semana, mas o doente foi hospitalizado por doença afetiva, cotar 1.

37. Disforia

Humor persistentemente deprimido ou "pra baixo", humor irritável e triste ou perda difusa do interesse.

1 = presente durante pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

38. Variação diurna (humor pior de manhã)

Disforia, humor "pra baixo" e/ou sintomas depressivos associados são piores logo após o acordar, com alguma melhoria (mesmo se somente ligeira) à medida que o dia passa.

0 = ausente

1 = presente

39. Perda de prazer

Incapacidade difusa de ter prazer em qualquer atividade. Inclui marcada perda de interesse ou perda da libido.

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

40. Diminuição da libido

Redução clara e persistente do interesse ou impulso sexual em comparação com o nível antes do início da doença.

0 = ausente

1 = duração de pelo menos 4 dias

2 = pelo menos 1 semana

41. Dificuldade de concentração

Queixa subjetiva de ser incapaz de pensar com clareza, tomar decisões, etc.

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

42. Excessiva autculpabilização

Sentimentos extremos de culpa e desvalorização. Pode ser de intensidade delirante ("a pior pessoa do mundo").

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

43. Ideação suicida

Preocupação com pensamentos de morte (não necessariamente a própria). Pensa em suicídio, desejaria estar morto, tentativas de suicídio.

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

44. Insônia inicial

O doente refere ser incapaz de começar a dormir, permanecendo pelo menos 1 hora acordado.

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

Cotar este item só se houver informação sobre insônia.

45. Insônia intermediária (sono fragmentado)

Na maioria das noites, o sono está perturbado, o doente acorda no meio do sono e tem dificuldade em voltar a adormecer.

0 = ausente

1 = presente

Cotar este item só se houver informação sobre insônia.

46. Despertar precoce

O doente se queixa de acordar persistentemente pelo menos 1 hora mais cedo que a hora habitual de acordar.

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

47. Sonolência excessiva

O doente se queixa de dormir em demasia.

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

48. Diminuição do apetite

O doente tem queixas subjetivas de diminuição do apetite (não necessariamente se observa comer menos).

1 = duração de pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

3 = pelo menos 1 mês

49. Perda de peso

- 1 = perda de 500 g por semana durante várias semanas
 - 2 = perda de pelo menos 1 kg por semana durante várias semanas
 - 3 = perda de pelo menos 5 kg durante o período de 1 ano
- Não cotar as perdas de peso consecutivas a dietas voluntárias para emagrecer.

50. Aumento do apetite

O doente descreve aumento do apetite e/ou "comer reconfortante".

- 1 = duração de pelo menos 1 semana
- 2 = pelo menos 2 semanas
- 3 = pelo menos 1 mês

51. Aumento de peso

- 1 = aumento de 500 g por semana durante várias semanas
- 2 = aumento de pelo menos 1 kg por semana durante várias semanas
- 3 = aumento de pelo menos 5 kg durante o período de 1 ano

52. Relação sintomas psicóticos/afetivos (item decisivo para diagnóstico; preencher com cuidado)

- 0 = sem/não co-ocorrência
- 1 = os sintomas psicóticos dominam o quadro clínico, embora possa ocorrer também perturbação afetiva ocasional
- 2 = os sintomas psicóticos e afetivos estão equilibrados; nenhum grupo de sintomas domina o curso global da doença
- 3 = os sintomas afetivos predominam, embora possam também ocorrer sintomas psicóticos
- 4 = como na cotação 2 (ver acima), mais delírios ou alucinações durante pelo menos 2 semanas, mas sem sintomas do humor proeminentes

53. Aumento da sociabilidade

- 1 = excessiva familiaridade
- 2 = perda das inibições sociais, resultando em comportamento inadequado às circunstâncias e que não é próprio do seu caráter (duração de pelo menos 1 semana)
- 9 = um (excessiva familiaridade) ou outro (perda das inibições sociais), quando ocorrem durante pelo menos 4 dias e menos que 1 semana

54. Delírios persecutórios

Inclui todos os delírios com ideação persecutória.

0 = ausente

1 = presente

Ao cotar delírios, cotar cada um separadamente em uma categoria, descrevendo o tipo específico de delírio (persecutório, grandioso, influência/referência, bizarro, passividade, percepção delirante primária, outros delírios primários, roubo do pensamento, culpa, pobreza ou nihilístico).

55. Delírios bem sistematizados

A doença é caracterizada por uma série de delírios bem organizados ou bem sistematizados.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

56. Aumento da auto-estima

O doente acredita que é uma pessoa excepcional, com poderes, planos, talentos ou capacidades especiais. Cotar positivamente aqui se idéia sobrevalorizada, mas se a qualidade é delirante, cotar também o item 57 (delírios de grandeza).

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

57. Delírio de grandeza

O doente tem um exagerado sentimento da sua importância, tem poderes ou capacidades excepcionais ou acredita que é rico ou famoso, nobre ou parente de pessoas importantes. Inclui também delírios de identificação com Deus, anjos, o Messias, etc. (ver também item 56).

8 = duração de pelo menos 2 dias

9 = pelo menos 4 dias

1 = pelo menos 1 semana

2 = pelo menos 2 semanas

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

58. Delírio de influência

Os acontecimentos, objetos ou pessoas do ambiente circundante do doente têm um significado especial, freqüentemente de natureza persecutória. Inclui idéias de referência provenientes da televisão, rádio ou jornais, sendo que o doente acredita que esses órgãos de informação fornecem instruções ou prescrevem certos comportamentos.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

59. Delírios bizarros

Delírios estranhos, absurdos ou fantásticos cujo conteúdo pode ter uma qualidade mística, mágica ou de ficção científica.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer duração ou duração não está especificada

60. Delírios espalhados

Delírios que se alastram à maioria dos aspectos da vida do doente e/ou preocupam-no durante a maior parte do tempo.

0 = ausente

7 = presente por uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

Este item deve ser cotado em adição à cotação dos tipos de delírios descritos.

61. Delírios de passividade

Inclui todas as sensações, emoções ou ações fabricadas. Inclui todas as vivências de influência em que o doente sabe que seus impulsos, sentimentos, atos ou sensações somáticas são controlados ou impostos por um agente externo.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

62. Percepção delirante primária

O doente percebe alguma coisa no ambiente externo que desencadeia uma crença especial, relativamente significativa, incompreensível, da qual está certo e que de algum modo está vagamente ligada com a percepção desencadeante.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

63. Outros delírios primários

Inclui humor delirante e idéias delirantes.

O humor delirante é um humor estranho em que o ambiente parece mudado de uma forma ameaçadora, mas o significado da mudança não pode ser compreendido pelo doente, que geralmente está tenso, ansioso ou baralhado. Pode levar a uma crença delirante. Uma idéia delirante surge subitamente na mente do doente

completamente formada e não anunciada por quaisquer pensamentos relacionados.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

64. Delírios e alucinações que duram 1 semana

Qualquer tipo de delírio acompanhado por qualquer tipo de alucinação durando 1 semana.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

Este item deve ser cotado em adição à cotação dos tipos de delírios descritos.

65. Alucinações e delírios persecutórios/ciúme

Este item se explica por si mesmo. Notar que as crenças anormais são de intensidade e qualidade delirantes e são acompanhadas de alucinações verdadeiras.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

Este item deve ser cotado em adição à cotação dos tipos de delírios descritos.

66. Inserção do pensamento

O doente reconhece que os pensamentos estão sendo colocados na sua cabeça, não sendo reconhecidos como seus e tendo sido provável ou claramente inseridos por um agente externo.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração inespecífica

67. Roubo do pensamento

O doente vivencia paragem dos pensamentos na sua cabeça, o que pode ser interpretado como sendo os pensamentos retirados (ou roubados) por algum agente externo.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

68. Difusão do pensamento

O doente vivencia difusão do pensamento para fora de sua cabeça, de modo que podem ser compartilhados pelos outros ou até vividos por outros.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

69. Delírios de culpa

Crença firme mantida pelo doente de ter cometido algum pecado, crime ou ter causado dano a outros, apesar da inexistência de qualquer evidência objetiva em apoio dessa crença.

0 = ausente

1 = presente

70. Delírios de pobreza

Crença firme mantida pelo paciente de ter perdido todo ou muito do seu dinheiro ou bens e ter ficado pobre, apesar da inexistência de qualquer evidência objetiva em apoio dessa crença.

0 = ausente

1 = presente

71. Delírios nilísticos

Crença firmemente mantida de que alguma parte do corpo do doente tenha desaparecido, apodrecido ou esteja afetada por alguma doença devastadora ou maligna, apesar da inexistência de qualquer evidência objetiva em apoio dessa crença.

0 = ausente
1 = presente

72. Eco do pensamento

Cotar 1 se o doente vivencia pensamentos repetidos ou ecoados na sua cabeça ou de uma voz fora de sua cabeça.

0 = ausente

1 = presente

73. Alucinações auditivas na terceira pessoa

Duas ou mais vozes dialogando sobre o doente na terceira pessoa. Cotar se "verdadeiras" ou "pseudo-alucinações", isto é, a diferenciação da origem das vozes não é importante.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

74. Vozes comentadoras das atividades

O doente ouve vozes que descrevem suas ações, sensações ou emoções à medida que ocorrem. Cotar quer estas sejam possíveis "pseudo-alucinações" ou claras alucinações (verdadeiras).

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

75. Vozes insultórias/insultantes/acusatórias/persecutórias

Vozes que falam para o doente de modo insultuoso, acusatório ou persecutório.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

76. Outras alucinações auditivas (não-afetivas)

Qualquer outro tipo de alucinação auditiva. Inclui vozes agradáveis ou neutras e alucinações não verbais.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

77. Alucinação não-afetiva de qualquer modalidade

Alucinações nas quais o conteúdo não tem relação aparente com elação ou depressão.

0 = ausente

7 = presente durante uma porção significativa de tempo no período de 1 mês (menos se tratado com êxito)

1 = presente durante qualquer outra duração ou duração não está especificada

78. Diagnóstico em toda a vida de abuso/dependência de álcool

Uso continuado, apesar do conhecimento de ter um problema persistente ou recorrente social, ocupacional, psicológico ou físico que é causado ou exacerbado pelo uso de álcool; ou uso recorrente em situações nas quais é fisicamente prejudicial; ou sintomas claramente indicativos de dependência. Um dos supracitados deve ter ocorrido persistentemente durante pelo menos 1 mês; ou repetidamente durante um período mais longo.

0 = não

1 = sim

79. Diagnóstico em toda a vida de abuso/dependência de Cannabis

Uso continuado apesar do conhecimento de ter um problema persistente ou recorrente social, ocupacional, psicológico ou físico que é causado ou exacerbado pelo uso de Cannabis ; ou uso recorrente em situações nas quais é fisicamente prejudicial; ou sintomas claramente indicativos de dependência. Um dos supracitados deve ter ocorrido persistentemente durante pelo menos 1 mês; ou repetidamente durante um período mais longo.

0 = não

1 = sim

80. Diagnóstico em toda a vida de abuso/dependência de outras substâncias

Uso continuado apesar do conhecimento de ter um problema persistente ou recorrente social, ocupacional, psicológico ou físico que é causado ou exacerbado pelo uso de outras substâncias; ou uso recorrente em situações nas quais é fisicamente prejudicial; ou sintomas claramente indicativos de dependência. Um dos supracitados deve ter ocorrido persistentemente durante pelo menos 1 mês; ou repetidamente durante um período mais longo.

0 = não

1 = sim

81. Abuso/dependência de álcool com psicopatologia

Abuso ou dependência como definido no item 78 acompanhado por qualquer dos itens precedentes que descrevem psicopatologia.

0 = não

1 = sim

82. Abuso/dependência de Cannabis com psicopatologia

Abuso ou dependência como definido no item 79 acompanhado por qualquer dos itens precedentes que descrevem psicopatologia.

0 = não

1 = sim

83. Abuso/dependência de outras substâncias com psicopatologia

Abuso ou dependência como definido no item 80 acompanhado por qualquer dos itens precedentes que descrevem psicopatologia.

0 = não

1 = sim

84. Informação não-credível

O doente dá respostas enganadoras às questões ou fornece um relato salgado, incoerente ou inconsciente.

0 = não

1 = sim

85. Ausência de insight

O doente é incapaz de reconhecer que as suas vivências são anormais ou que são produto de processos mentais anômalos, ou reconhece que as suas vivências são anormais, mas dá uma explicação delirante.

1 = ausência de insight

0 = presença de insight

86. Contato difícil

O entrevistador tem dificuldade em estabelecer contato com o doente, que parece distante ou alheio. Não incluir doentes que são difíceis de entrevistar devido a hostilidade ou irritabilidade.

0 = não

1 = sim

87. Prejuízo/incapacidade durante o distúrbio

0 = sem prejuízo

1 = prejuízo subjetivo no trabalho, escola ou funcionamento social

2 = prejuízo no papel mais importante da vida, com clara redução na produtividade e/ou foi criticado por isso

3 = não funcionou nada no papel mais importante da vida durante mais de 2 dias ou foi requerida a internação, ou ocorreram sintomas psicóticos ativos, tais como delírios ou alucinações

88. Deterioração do nível de funcionamento pré-mórbido

O doente não recupera o nível de funcionamento social, ocupacional ou emocional pré-mórbido após um episódio agudo da doença.

0 = ausente
1 = presente

89. Os sintomas psicóticos respondem aos neurolépticos
Avaliar globalmente o período total. Cotar positivamente se a doença parece responder a qualquer tipo de neuroléptico (depot ou oral) ou se ocorre recaída quando a medicação é suspensa.

0 = não
1 = sim

90. Curso da doença

1 = Episódio único com boa recuperação
4 = Doença crônica contínua
2 = Episódios múltiplos com boa recuperação entre eles
5 = Doença crônica contínua com deterioração
3 = Episódios múltiplos com recuperação parcial entre eles

Cotar este item em sentido hierárquico; por exemplo: se o curso da doença no passado foi cotado 2, mas se no presente for 4, então a cotação correta é 4.

ANEXO J – CLASSIFICAÇÃO

SOCIOECONÔMICA

(ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ANUNCIANTES, 1989)

Data: / /

Paciente:

CLASSIFICAÇÃO SOCIOECONÔMICA

	00	01	02	03	04	05	06 ou +
televisão em cores	0	2	3	4	5	5	5
videocassete	0	2	2	2	2	2	2
rádio	0	1	2	3	4	4	4
banheiro	0	2	3	4	4	4	4
automóvel	0	2	4	5	5	5	5
empregada mensalista	0	2	A	4	4	4	4
aspirador de pó	0	1	1	1	1	1	1
maquina de lavar	0	1	1	1	1	1	1

Geladeira e Freezer

não possui	0
possui só freezer sem geladeira	1
possui geladeira duplex ou freezer	2
Grau de instrução do chefe da família	
Analfabeto / primário completo	0
primário completo / ginásial incompleto	1
ginásial completo / colegial incompleto	2
colegial completo / superior incompleto	3
superior completo	5

Tabela de classificação

classe	pontos	faixa da renda (R\$)	renda mínima (R\$)
A1	30 - 34	5.555 ou +	5.894
A2	25 -29	2.944 a 5.554	3.743
B1	21 - 24	1.771 a 2.943	2.444
B2	17 - 20	1.065 a 1.770	1.614
C	11 - 16	497 a 1.064	844
Total: D	6 - 10	263 a 496	435
E	0 - 5	ale 262	229

Classe:

9. REFERÊNCIAS

ADLER CM, DELBELLO MP, JARVIS K, LEVINE A, ADAMS J, STRAKOWSKI SM. Voxel-based study of structural changes in first-episode patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007; 61: 776-81.

ADOLPHS R. Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2002; 1:21-62.

AKISKAL HS, PINTO O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22: 517-34.

ALEXANDER GE, CHEN K, MERKLEY TL, REIMAN EM, CASELLI RJ, ASCHENBRENNER M, et al. Regional network of magnetic resonance imaging gray matter volume in healthy aging. *Neuroreport*. 2006; 17:951-6.

ALI SO, DENICOFF KD, ALTSHULER LL, HAUSER P, LI X, CONRAD AJ, et al. A preliminary study of the relation of neuropsychological performance to neuroanatomic structures in bipolar disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2000;13(1):20-8.

ALMEIDA FILHO N, MARI JJ, COUTINHO E, FRANÇA JF, FERNANDES JG, ANDREOLI SB, et al. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). *Rev ABP-APAL*. 1992; 14: 93-104.

ALTSHULER LL, CONRAD A, HAUSER P, LI XM, GUZE BH, DENIKOFF K, et al. Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: a preliminary report of magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48(5):482-3.

ALTSHULER LL, CURRAN JG, HAUSER P, MINTZ J, DENICOFF K, POST R. T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1995; 152(8):1139–44.

ALTSHULER LL, BARTZOKIS G, GRIEDER T, CURRAN J, MINTZ J. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):663-4.

ALTSHULER LL, BARTZOKIS G, GRIEDER T, CURRAN J, JIMENEZ T, LEIGHT K, et al. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000; 48: 147-62.

ALVAREZ G, MUÑOZ-MONTANO JR, SATRÚSTEGUI J, AVILA J, BOGÓNEZ E, DÍAZ-NIDO J. Regulation of tau phosphorylation and protection against β -amyloid-induced neurodegeneration by lithium. Possible implications for Alzheimer's disease. *Bipolar Disord*. 2002; 4: 153–65.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 4ª ed. revisada. Porto Alegre: Artmed, 2002.

ANDRADE L, WALTERS EE, GENTIL V, LAURENTI R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002; 37: 316-25.

ANDREASEN NC, SWAYZE VD, FLAUM M, ALLIGER R, COHEN G. Ventricular abnormalities in affective disorder: clinical and demographic correlates. *Am J Psychiatry*. 1990; 147: 893-900.

ANGST J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*. 1998; 50: 143-51.

ANGST J, GAMMA A, BENAZZI F, AJDACIC V, EICH D, ROSSLER W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Can J Psychiatry*. 2003; 48: 208-9.

ASHBURNER J, FRISTON KJ. Voxel-Based Morphometry – The Methods. *Neuroimage*. 1999; 11: 805-21.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ANUNCIANTES. XXXI Estudos Marplan. São Paulo: Marplan Brasil Representações e Pesquisas Ltda, 1989.

ATRE-VAIDYA N, TAYLOR MA. Effectiveness of lithium in schizophrenia: do we really have an answer? *J Clin Psychiatry*. 1989; 50: 170-3.

AYLWARD EH, ROBERTS-TWILLIE JV, BARTA PE, KUMAR AJ, HARRIS GJ, GEER M, et al. Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1994;151(5):687-93.

AZEVEDO MH, SOARES MJ, COELHO I, DOURADO A, VALENTE J, MACEDO A, et al. Using consensus OPCRIT diagnoses. An efficient procedure for best-estimate lifetime diagnoses. *Br J Psychiatry*. 1999; 175: 154-7.

BAASTRUP PC, SCHOU M. Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 1967; 16: 162-72.

BALLENGER JC, POST RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry*. 1980; 137: 782-90.

BARON JC, CHETELAT G, DESGRANGES B, PERCHEY G, LANDEAU B, DE LA SAYETTE V, et al. in vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2001; 14: 298-309.

BEARDEN CE, THOMPSON PM, DALWANI M, HAYASHI KM, LEE AD, NICOLETTI M, et al. Greater Cortical Gray Matter Density in Lithium-Treated Patients with Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 2007; 62(1):7-16.

BEYER JL, KUCHIBHATLA M, PAYNE ME, MOO-YOUNG M, CASSIDY F, MACFALL J, et al. Hippocampal volume measurements in older adults with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004; 12: 613-20.

BEYER JL, KUCHIBHATLA M, PAYNE M, MOO-YOUNG M, CASSIDY F, MACFALL J, et al. Caudate volume measurement in older adults with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; 19:109-14.

BHAT RV, SHANLEY J, CORRELL MP, FIELES WE, KEITH RA, SCOTT CW, et al. Regulation and localization of tyrosine216 phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β in cellular and animal models of neuronal degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 11074–9.

BHAT RV, BUDD HAEBERLEIN SL, AVILA J. Glycogen synthase kinase 3: a drug target for CNS therapies. *J Neurochem*. 2004; 89(6):1313-7.

BLUMBERG HP, KAUFMAN J, MARTIN A, WHITEMAN R, ZHANG JH, GORE JC et al. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60:1201-8.

BOWDEN CL, CALABRESE JR, MCELROY SL, GYULAI L, WASSEF A, PETTY F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57:481-9.

BRAAK H, BRAAK E. Pattern of cortical lesions in Alzheimer's disease. In Iqbal K, Winblad B, Nishimura T, Takeda M, Wisniewski HM, editores. *Alzheimer's Disease: Biology, Diagnosis and Therapeutics*. Wiley, New York; 1997. p.227–37.

BRADWEJN J, SHRIQUI C, KOSZYCKI D, METERISSIAN G. Double-blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania. *J Clin Psychopharmacol*. 1990; 10: 403-8.

BRAMBILLA P, HARENSKI K, NICOLETTI M, MALLINGER AG, FRANK E, KUPFER DJ, et al. Differential effects on brain gray matter in bipolar patients and healthy individuals. *Neuropsychobiology*. 2001; 43(4):242–7.

BRAMBILLA P, HARENSKI K, NICOLETTI MA, MALLINGER AG, FRANK E, KUPFER DJ, et al. Anatomical MRI study of basal ganglia in bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*. 2001; 106(2):65-80.

BRAMBILLA P, NICOLETTI MA, HARENSKI K, SASSI RB, MALLINGER AG, FRANK E, et al. Anatomical MRI study of subgenual prefrontal cortex in bipolar and unipolar subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27: 792-9.

BRAMBILLA P, NICOLETTI MA, SASSI RB, MALLINGER AG, FRANK E, KUPFER DJ, et al. Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(11): 1294–7.

BRAMBILLA P, HARENSKI K, NICOLETTI M, SASSI RB, MALLINGER AG, FRANK E, et al. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2003; 37: 287-95.

BRAMBILLA P, NICOLETTI M, SASSI RB, MALLINGER AG, FRANK E, KESHAVAN MS, et al. Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 221-5.

BRETT M, JOHNSRUDE IS, OWEN AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3: 243–9.

BUCKNER RL, SNYDER AZ, SHANNON BJ, LAROSSA G, SACHS R, FOTENOS AF, et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci.* 2005; 25: 7709-17.

BUSATTO GF, GARRIDO GEJ, ALMEIDA OP, CASTRO CC, CAMARGO CHP, CID CG, et al. A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24: 221-31.

BUSTAMANTE SEZ, BOTTINO CMC, LOPES MA, AZEVEDO D, HOTOTIAN SR, LITVOC J, et al. Instrumentos Combinados na avaliação de demência em idosos. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003; 61: 601-6.

CAETANO SC, SASSI R, BRAMBILLA P, HARENSKI K, NICOLETTI M, MALLINGER AG, et al. MRI study of thalamic volumes in bipolar and unipolar patients and healthy individuals. *Psychiatry Res.* 2001; 108(3):161–8.

CALABRESE JR, GULLEDGE AD, HAHN K, SKWERER R, KOTZ M, SCHUMACHER OP, et al. Autoimmune thyroiditis in manic-depressive patients treated with lithium. *Am J Psychiatry.* 1985; 142: 1318-21.

CALABRESE JR, MARKOVITZ PJ, KIMMEL SE, WAGNER SC. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1992; 12 (Supp): 53S-6S.

CAMPBELL S, MARRIOTT M, NAHMIAS C, MACQUEEN GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2004;161(4):598-607.

CARMICHAEL J, SUGARS KL, BAO YP, RUBINSZTEIN DC. Glycogen synthase kinase-3 β inhibitors prevent cellular polyglutamine toxicity caused by the Huntington's disease mutation. *J Biol Chem*. 2002; 277: 33791–8.

CHALECKA-FRANASZEK E, CHUANG DM. Lithium activates the serine /threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 8745–50.

CHEN G, ZENG WZ, YUAN PX, HUANG LD, JIANG Y-M, ZHAO ZH, et al. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J Neurochem*. 1999; 72: 879–82.

CHEN G, RAJKOWSKA G, DU F, SERAJI-BOZORGZAD N, MANJI HK. Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *J Neurochem*. 2000; 75: 1729–34.

CHEN RW, CHUANG DM. Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. *J Biol Chem*. 1999; 274: 6039–42.

CHEN RW, QIN ZH, REN M, KANAI H, CHALECKA-FRANASZEK E, LEEDS P, et al. Regulation of c-Jun N-terminal kinase, p38 kinase and AP-1 DNA binding in cultured brain neurons: roles in glutamate excitotoxicity and lithium neuroprotection. *J Neurochem*. 2003; 84: 566–75.

CHEN X, WEN W, MALHI GS, IVANOVSKI B, SACHDEV PS. Regional gray matter changes in bipolar disorder: a voxel-based morphometric study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007; 41:327-36.

CHUANG DM. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? *Crit Rev Neurobiol*. 2004; 16: 83-90.

COFFMAN JA, BORNSTEIN RA, OLSON SC, SCHWARZKOPF SB, NASRALLAH HA. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1990; 27(11): 1188–96.

CONWELL Y, NELSON C, KIM K, MAZURE CM. Elderly patients admitted to the psychiatric unit of a general hospital. *J Am Geriatr Soc*. 1989; 37: 35-41.

COPPEN A, NOGUERA R, BAILEY J, BURNS BH, SWANI MS, HARE EH, et al. Prophylactic lithium in affective disorders. Controlled trial. *Lancet*. 1971; 2: 275-9.

CORYELL W, ENDICOTT J, KELLER M. Rapidly cycling affective disorder: demographics, diagnosis, family history and course. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49: 126-31.

CURTIN F, SCHULZ P. Clonazepam and lorazepam in acute mania: a Bayesian meta-analysis. *J Affect Disord*. 2004; 78: 201-8.

DE ASIS JM, GREENWALD BS, ALEXOPOULOS GS, KIOSSES DN, ASHTARI M, HEO M, et al. Frontal signal hyperintensities in mania in old age. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14(7):598-604.

DELACOURTE A, DAVID JP, SERGEANT N, BUE'E L, WALTEZ A, VERMERSCH P, et al. The biochemical pathways of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999; 52: 1158–65.

DELBELLO MP, ZIMMERMAN ME, MILLS NP, GETZ GE, STRAKOWSKI SM. Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004; 6: 43–52.

DELBELLO MP, KOWATCH RA, ADLER CM, STANFORD KE, WELGE JA, BARZMAN DH, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45:305-13.

DELVE N, LETEMENDIA F. Lithium treatment in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Br J Psychiatry*. 1982; 141: 387-400.

DHINGRA U, RABINS PV. Mania in the elderly: a 5-7 year follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39: 581-3.

DRATCU L, RIBEIRO LC, CALIL HM. Escalas de avaliação da depressão e sua utilidade clínica: Hamilton, Montgomery-Asberg e Visual Análoga do Humor. *Rev Ass Bras Psiq*. 1985; 7: 59-65.

DUARA R, GRADY C, HAXBY J, SUNDARAM M, CUTLER NR, HESTON L, et al. Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1986; 36: 879-87.

DUNNER DL, FIEVE RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry*. 1974; 30: 229-33.

DUNNER DL, GERSHON ES, GOODWIN FK. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry*. 1976; 11: 31-42.

DUNNER DL, PATRICK V, FIEVE RR. Rapid cycling manic depressive patients. *Compr Psychiatry*. 1977; 18: 561-6.

DUPONT RM, BUTTERS N, SCHAFER K, WILSON T, HESSELINK J, GILLIN JC. Diagnostic specificity of focal white matter abnormalities in bipolar and unipolar mood disorder. *Biol Psychiatry*. 1995; 38(7):482-6.

EDWARDS R, STEPHENSON U, FLEWETT T. Clonazepam in acute mania: a double blind trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 1991; 25: 238-42.

EL-BADRI SM, COUSINS DA, PARKER S, ASHTON HC, MCALLISTER VL, FERRIER IN, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. 2006; 189:81-2.

ELKIS H, FRIEDMAN L, WISE A, MELTZER HY. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52(9):735-46.

EL-MALLAKH RS, PANT B, LOONEY SW. Nerve conduction velocity and H-reflex recovery in bipolar illness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996; 8: 412-6.

FAEDDA GL, BALDESSARINI RJ, GLOVINSKY IP, AUSTIN NB. Pediatric bipolar disorder: phenomenology and course of illness. *Bipolar Disord*. 2004; 6: 305-13.

FORLENZA OV. Influência de mecanismos colinérgicos nos processos neurodegenerativos relacionados à formação de amilóide e a fosforilação da proteína tau (tese Doutorado). São Paulo: Universidade de São Paulo; 2000.

FRISTON KJ, HOLMES AP, WORSLEY K, POLINE JB, FRITH CD, FRACKOWIAK RSJ. Statistic parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp*. 1995; 2: 189–210.

FUKUMOTO T, MORINOBU S, OKAMOTO Y, KAGAYA A, YAMAWAKI S. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;158 (1): 100-6.

GEORGOTAS A, GERSHON S. Historical perspectives and current highlights on lithium treatment in manic-depressive illness. *J Clin Psychopharmacol*. 1981; 1:27-31.

GETZ GE, SHEAR PK, STRAKOWSKI SM. Facial affect recognition deficits in bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003; 9:623-32.

GILCHRIST PN, ROZENBILDS UY, MARTIN E, CONOLLY H. A study of 100 consecutive admissions to a psychogeriatric unit. *Med J Aust.* 1985; 143: 236-7.

GISPERT JD, PASCAU J, REIG S, MARTINEZ-LAZARO R, MOLINA V, GARCIA-BARRENO P, et al. Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. *Neuroimage.* 2003; 19: 601-12.

GOLDBERG JF. Treatment guidelines: current and future management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61 (Supp 13): 12-8.

GOMEZ-RAMOS A, DOMINGUEZ J, ZAFRA D, COROMINOLA H, GOMIS R, GUINOVART JJ, et al. Inhibition of GSK3 dependent tau phosphorylation by metals. *Curr Alzheimer Res.* 2006; 3: 123-7.

GOOD CD, JOHNSRUDE IS, ASHBURNER J, HENSON RNA, FRISTON KJ, FRACKWIAK RSJ. A Voxel-Based morphometry study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 2001; 14: 21-36.

GETZ GE, SHEAR PK, STRAKOWSKI SM. Facial affect recognition deficits in bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003; 4:623-32.

GOODWIN FK, MURPHY DL, BUNNEY WE JR. Lithium-carbonate treatment in depression and mania. A longitudinal double-blind study. *Arch Gen Psychiatry.* 1969; 21: 486-96.

GOODWIN FK, JAMISON KR. Manic depressive illness. New York: Oxford University Press, 2nd ed., 2007.

GOODWIN GM, YOUNG AH. The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment of bipolar disorder: a summary. *J Psychopharmacol.* 2003; 17 (Suppl 4): 3-6.

GRIMES CA, JOPE RS. CREB DNA binding activity is inhibited by glycogen synthase kinase-3 β and facilitated by lithium. *J Neurochem.* 2001; 78: 1219-32.

GRUBER SA, ROGOWSKA J, YURGELUN-TODD DA. Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fmri study. *J Affect Disord.* 2004; 82: 191-201.

HAMILTON M. Rating Scale for Depression. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry.* 1960; 23: 56-62.

HABER SN, MCFARLAND NR. The concept of the ventral striatum in nonhuman primates. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 877: 33-48.

HARMER CJ, GRAYSON L, GOODWIN GM. Enhanced recognition of disgust in bipolar illness. *Biol Psychiatry.* 2002; 51:298-304.

HARVEY I, PERSAUD R, RON MA, BAKER G, MURRAY RM. Volumetric MRI measurements in bipolars compared with schizophrenics and healthy controls. *Psychol Med.* 1994; 24: 689-99.

HASHIMOTO R, HOUGH C, NAKAZAWA T, YAMAMOTO T, CHUANG DM. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem.* 2002; 80: 589-97.

HASHIMOTO R, TAKEI N, SHIMAZU K, CHRIST L, LU B, CHUANG DM. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: An essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology.* 2002; 43: 1173-9.

HASHIMOTO R, SENATOROV V, KANAI H, LEEDS P, CHUANG DM. Lithium stimulates progenitor proliferation in cultured brain neurons. *Neuroscience.* 2003; 117: 55-61.

HASHIMOTO K, SHIMIZU E, IYO M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004; 45: 104-14.

HAUSER P, ALTSHULER LL, BERRETTINI W, DAUPHINAIS ID, GELERNTER J, POST RM. Temporal lobe measurement in primary affective disorder by magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci*. 1989; 1: 128-34.

HAUSER P, MATOCHIK J, ALTSHULER LL, DENICOFF KD, CONRAD A, LI X, et al. MRI-based measurements of temporal lobe and ventricular structures in patients with bipolar I and bipolar II disorders. *J Affect Disord*. 2000; 60(1):25-32.

HENDRICK V, ALTSHULER LL, GITLIN MJ, DELRAHIM S, HAMMEN C. Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61: 393-6.

HIRAO K, OHNISHI T, MATSUDA H, NEMOTO K, HIRATA Y, YAMASHITA F, et al. Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun*. 2006; 27: 151-6.

HIRAYASU Y, SHENTON ME, SALISBURY DF, KWON JS, WIBLE CG, FISCHER IA et al. Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1091-3.

HIROI T, WEI H, HOUGH C, LEEDS P, CHUANG DM. Protracted lithium treatment protects against the ER stress elicited by thapsigargin in rat PC12 cells: roles of intracellular calcium, GRP78 and Bcl-2. *Pharmacogenomics J*. 2005; 5: 102-11.

HIRSCHOWITZ J, CASPER R, GARVER DL, CHANG S. Lithium response in good prognosis schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1980; 137: 916-20.

HONG M, CHEN DC, KLEIN PS, LEE VM. Lithium reduces tau phosphorylation by inhibition of glycogen synthase kinase-3. *Biol Chem*. 1997; 272: 25326-32.

HOSHI M, SATO M, MATSUMOTO S, NOGUCHI A, YASUTAKE K, YOSHIDA N, et al. Spherical aggregates of β -amyloid (amylospheroid) show high neurotoxicity and activate tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3 β . *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 6370–5.

HUANG X, WU DY, CHEN G, MANJI H, CHEN DF. Support of retinal ganglion cell survival and axon regeneration by lithium through a Bcl-2-dependent mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44: 347–54.

HWANG J, LYOO IK, DAGER SR, FRIEDMAN SD, OH JS, LEE JY, et al. Basal ganglia shape alterations in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(2):276-85.

JACOBSEN JP, MØRK A. The effect of escitalopram, desimpramine, electroconvulsive seizures and lithium on brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the rat brain and the correlation to 5-HT and 5-HIAA levels. *Brain Res*. 2004; 1024: 183–92.

JEFFERSON JW. Lithium: the present and the future. *J Clin Psychiatry*. 1990; 51 (Suppl: 4-8): 17-9.

JERNIGAN TL, SALMON DP, BUTTERS N, HESSELINK JR. Cerebral structure on MRI, Part II: specific changes in Alzheimer's and Huntington's diseases. *Biol Psychiatry*. 1991; 29: 68-81.

JIANG H, GUO W, LIANG X, RAO Y. Both the establishment and the maintenance of neuronal polarity require active mechanisms: critical roles of GSK-3 β and its upstream regulators. *Cell*. 2005; 120: 123–35.

JONES BF, BARNES J, UYLINGS HB, FOX NC, FROST C, WITTER MP, ET AL. Differential Regional Atrophy of the Cingulate Gyrus in Alzheimer Disease: A Volumetric MRI Study. *Cereb Cortex*. 2006 Jan 4; [Epub ahead of print].

JOHNSTON AM, EAGLES JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. *Br J Psychiatry*. 1999; 175: 336-9.

JOHNSON KA, JONES K, HOLMAN BL, BECKER JA, SPIERS PA, SATLIN A, et al. preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology*. 1998; 50: 1563-71.

JOHNSTONE EC, OWENS DG, CROW TJ, FRITH CD, ALEXANDROPOLIS K, BYDDER G, COLTER N. Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52(6):736-41.

JOPE RS. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry*. 1999; 4: 117-28.

JOPE RS. Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. *Trends Biochem Sci*. 2003; 24: 441– 43.

JOPE RS, Johnson GVW. The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends Biochem Sci*. 2004; 29: 95–102.

JORDÀ EG, VERDAGUER E, CANUDAS AM, JIMÉNEZ A, GARCIA DE ARRIBA S, ALLGAIER C, et al. Implication of cyclin-dependent kinase 5 in the neuroprotective properties of lithium. *Neuroscience*. 2005; 134: 1001–11.

JORM AF, JACOMB PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*. 1989; 19: 1015-22.

JORM AF. Assessment of cognitive impairment and dementia using informant reports. *Clin Psychol Rev*. 1996; 16: 51-73.

JORM AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology*. 2000; 46: 219-27.

JORM AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001; 35: 776-81.

JURJUS GJ, NASRALLAH HA, BROGAN M, OLSON SC. Developmental brain anomalies in schizophrenia and bipolar disorder: a controlled MRI study. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci.* 1993; 5: 375–8.

KARAS GB, BURTON EJ, ROMBOUITS SA, VAN SCHIJNDEL RA, O'BRIEN JT, SCHELTENS P, et al. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage.* 2003; 18: 895-907.

KARAS GB, SCHELTENS P, ROMBOUITS SA, VISSER PJ, VAN SCHIJNDEL RA, FOX NC, et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2004; 23: 708-16.

KATO T, SHIOIRI T, MURASHITA J, HAMAKAWA H, INUBUSHI T, TAKAHASHI S. Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and ventricular enlargement in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 1994; 55:41–50.

KAUR S, SASSI RB, AXELSON D, NICOLETTI M, BRAMBILLA P, MONKUL ES, et al. Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2005; 162: 1637-43.

KECK PE, MCELROY SL, STRAKOWSKI SM, BALISTRERI TM, KIZER DI, WEST SA. Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 1996; 57: 147-51.

KECK PE JR, MCELROY SL, STRAKOWSKI SM. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59 (Supp 6): 74-81.

KETTER TA, POST RM, DENICOFF K, PAZZAGLIA PJ, MARANGELL LB, GEORGE MS, et al. Carbamazepine. In: GOODNICK PJ, ed. *Mania: clinical and research perspectives.* Washington DC: American Psychiatric Press; 1998. p.263-300.

KILTS CD. The ups and downs of oral lithium dosing. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 (Supp 6): 21-6.

KILTS CD. In vivo imaging of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of lithium. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (Supp 9): 41-6.

KILZIEH N, AKISKAL HS. Rapid-cycling bipolar disorder. An overview of research and clinical experience. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22: 585-607.

KIM JS, CHANG MY, YU IT, KIM JH, LEE SH, LEE YS, et al. Lithium selectively increases neuronal differentiation of hippocampal neural progenitor cells both in vitro and in vivo. *J Neurochem*. 2004; 89: 324–36.

KIROV G. Thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Dis*. 1998;50:33-40.

KLEIN PS, MELTON DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 8455–9.

KLERMAN GL. The spectrum of mania. *Compr Psychiatry*. 1981; 22: 11-20.

KOPNISKY KL, CHALECKA-FRANASZEK E, GONZALEZ-ZULUETA M, CHUANG DM. Chronic lithium treatment antagonizes glutamate-induced decrease of phosphorylated CREB in neurons via reducing protein phosphatase 1 and increasing MEK activities. *Neuroscience*. 2003; 116: 425–35.

KRAMER M, GERMAN PS, ANTHONY JC, VON KORFF M, SKINNER EA. Patterns of mental disorders among the elderly residents of eastern Baltimore. *J Am Geriatr Soc*. 1985; 33: 236-45.

KUPFER DJ, FRANK E, GROCHOCINSKI VJ, CLUSS PA, HOUCK PR, STAPF DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 120-5.

KUSUMAKAR V, YATHAM LN, HASLAM DR, PARIKH SV, MATTE R, SILVERSTONE PH, et al. Treatment of mania, mixed state, and rapid cycling. *Can J Psychiatry*. 1997; 42 (Supp 2): 79S-86S.

LACERDA AL, BRAMBILLA P, SASSI RB, NICOLETTI MA, MALLINGER AG, FRANK E et al. Anatomical MRI study of corpus callosum in unipolar depression. *J Psychiatr Res*. 2005; 39: 347-54.

LAENG P, PITTS RL, LEMIRE AL, DRABIK CE, WEINER A, TANG H, et al. The mood stabilizer valproic acid stimulates GABA neurogenesis from rat forebrain stem cells. *J Neurochem*. 2004; 91: 238–51.

LEMBKE A, KETTER TA. Impaired recognition of facial emotion in mania. *Am J Psychiatry*. 2002; 159:302-4.

LENOX RH, HAHN CG. Overview of the mechanism of action of lithium in the brain: fifty-year update. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (Supp 9): 5-15.

LIM KO, ROSENBLOOM MJ, FAUSTMAN WO, SULLIVAN EV, PFEFFERBAUM A. Cortical gray matter deficit in patients with bipolar disorder. *Schizophr Res*. 1999; 40(3): 219–27.

LIM PZ, TUNIS SL, EDELL WS, JENSIK SE, TOHEN M. Medication prescribing patterns for patients with bipolar I disorder in hospital settings: adherence to published practice guidelines. *Bipolar Disord*. 2001; 3: 165-73.

LISH JD, DIME-MEENAN S, WHYBROW PC, PRICE RA, HIRSCHFELD RMA. The national depressive and manic-depressive association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*. 1994; 31: 281-94.

LOCHHEAD RA, PARSEY RV, OQUENDO MA, MANN JJ. Regional brain gray matter volume differences in patients with bipolar disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. *Biol Psychiatry*. 2004; 55(12): 1154-62.

LOPEZ-LARSON MP, DELBELLO MP, ZIMMERMAN ME, SCHWIERS ML, STRAKOWSKI SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2002; 52: 93-100.

LOUIS B, HARWOOD D, HOPE T, JACOBY R. Can an informant questionnaire be used to predict the development of dementia in medical inpatients? *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999; 14: 941-5.

LUPIEN SJ, DE LEON M, DE SANTI S, CONVIT A, TARSHISH C, NAIR NP, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*. 1998; 1: 69-73. Erratum in: *Nat Neurosci*. 1998; 1: 329.

LYOO IK, KIM MJ, STOLL AL, DEMOPULOS CM, PAROW AM, DAER SR, et al. Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2004; 55(6): 648-51.

LYOO IK, SUNG YH, DAGER SR, FRIEDMAN SD, LEE JY, KIM SJ, et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2006; 8(1):65-74.

MA J, ZHANG GY. Lithium reduced N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2A tyrosine phosphorylation and its interactions with Src and Fyn mediated by PSD-95 in rat hippocampus following cerebral ischemia. *Neurosci Lett*. 2003; 348:185-189.

MA J, ZHANG GY, LIU Y, YAN JZ, HAO ZB. Lithium suppressed Tyr-402 phosphorylation of proline-rich tyrosine kinase (Pyk2) and interactions of Pyk2 and PSD-95 with NR2A in rat hippocampus following cerebral ischemia. *Neurosci Res*. 2004; 49: 357-62.

MACQUEEN GM, YOUNG LT, JOFFE RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2001; 103:163-70.

MAGARINOS AM, MCEWEN BS, FLUGGE G, FUCHS E. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci.* 1996; 16: 3534-40.

MAGUIRE EA, GADIAN DG, JOHNSRUDE IS, GOOD CD, ASHBURNER J, FRACKOWIAK RSF et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4398-403.

MAJ M. Lithium Prophylaxis of schizoaffective disorders: a prospective study. *J Affect Disord.* 1988; 14: 129-35.

MAJ M. Lithium, the forgotten drug. In: McDonald C, Schulze K, Murray RM, Tohen M, editors. *Bipolar disorder: the upswing in research and treatment.* London and New York: Taylor & Francis; 2005. p. 175-9.

MALHI GS, LAGOPOULOS J, SACHDEV PS, IVANOVSKI B, SHNIER R, KETTER T. Is a lack of disgust something to fear? A functional magnetic resonance imaging facial emotion recognition study in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2007; 9:345-57.

MANJI HK, LENOX RH. Ziskind-Somerfeld Research Award. Protein kinase C signaling in the brain: molecular transduction of mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry.* 1999; 46: 1328-51.

MANJI HK, MOORE GJ, CHEN G. Lithium at 50: Have the Neuroprotective effects of this Unique Cation Been Overlooked? *Biol Psychiatry.* 1999; 46: 929-40.

MANJI HK; MOORE GJ; CHEN G. Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61 (Supp 9):82-96.

McCORMICK L, DECKER L, NOPOULOS P, HO BC, ANDREASEN N. Effects of atypical and typical neuroleptics on anterior cingulate volume in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005; 80: 73-84.

MCDONALD C, ZANELLI J, RABE-HESKETH S, ELLISON-WRIGHT I, SHAM P, KALIDINDI S, MURRAY RM, KENNEDY N. Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2004; 56(6): 411–7.

MCGUFFIN P, FARMER A, HARVEY I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48:764-70.

MCINTOSH AM, FORRESTER A, LAWRIE SM, BYRNE M, HARPER A, KESTELMAN JN, et al. A factor model of the functional psychoses and the relationship of factors to clinical variables and the brain morphology. *Psychol Med.* 2001; 31(1): 159-71.

MILLER FT, LIBMAN H. Lithium carbonate in the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder: review and hypothesis. *Biol Psychiatry.* 1979; 14: 705-10.

Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D. Lithium treatment for bipolar disorder. *Bull World Health Organ.* 2000;78(4):515-7.

MIZOGUCHI K, YUZURIHARA M, ISHIGE A, SASAKI H, CHUI DH, TABIRA T. Chronic stress differentially regulates glucocorticoid negative feedback response in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2001; 26: 443-59.

MONTGOMERY AS, ASBERG M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979; 134: 382-9.

MOORE GJ, BEBCHUK JM, WILDS IB, CHEN G, MANJI HK, MENJI HK. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet.* 2000; 356: 1241-2. Erratum in: *Lancet.* 2000; 356: 2104.

MOORHEAD SRJ, YOUNG AH. Evidence for a late onset bipolar-I disorder sub-group after 50 years. *J Affect Disord.* 2003; 73: 271-7.

MORA A, SABIO G, GONZÁLEZ-POLO RA, CUENDA A, ALESSI DR, ALONSO JC, et al. Lithium inhibits caspase 3 activation and dephosphorylation of PKB and GSK3 induced by K⁺ deprivation in cerebellar granule cells. *J Neurochem.* 2001; 78: 199–206.

MORENO RA, MORENO DH. Novos anticonvulsivantes no tratamento do transtorno do humor bipolar: manejo clínico, eficácia e tolerância. *Rev Psiq Clin.* 1999; 26: 288-96.

MOTTRAM P, WILSON K, COPELAND J. Validation of the Hamilton depression rating scale and Montgomery and Asberg rating scales in terms of AGE-CAT depression cases. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000; 15: 1113-9.

MOORE PB, SHEPHERD DJ, ECCLESTON D, MACMILLAN IC, GOSWAMI U, MCALLISTER VL et al. Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome. *Br J Psychiatry.* 2001; 178:172–6.

MCINTOSH AM, JOB DE, MOORHEAD TW, HARRISON LK, FORRESTER K, LAWRIE SM et al. Voxel-based morphometry of patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry.* 2004;56(8):544-52.

MUDHER A, SHEPHERD D, NEWMAN TA, MILDREN P, JUKES JP, SQUIRE A, et al. GSK-3 β inhibition reverses axonal transport defects and behavioral phenotypes in *Drosophila*. *Mol Psychiatry.* 2004; 9: 522–30.

MURRAY CJ, LOPEZ AD, JAMISON DT. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ.* 1994; 72: 495-509.

NEGASH A, KEBEDE D, ALEM A, MELAKU Z, DEYESSA N, SHIBIRE T, et al. Neurological soft signs in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord.* 200; 80(2-3):221-30.

NEMEROFF CB, EVANS DL, GYULAI L, SACHS GS, BOWDEN CL, GERGEL IP, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 906-12.

NOBLE W, PLANEL E, ZEHR C, OLM V, MEYERSON J, SULEMAN F, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 6990–5.

NONAKA S, CHUANG DM. Neuroprotective effects of chronic lithium on focal cerebral ischemia in rats. *Neuroreport*. 1998; 9: 2081–4.

NONAKA S, HOUGH CJ, CHUANG DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 2642–7.

NUGENT AC, MILHAM MP, BAIN EE, MAH L, CANNON DM, MARRETT S, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2006; 30: 485-97.

OKUMA T, KISHIMOTO A, INOUE K, MATSUMOTO H, OGURA A. Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. A preliminary report. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. 1973; 27(4):283-97.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1993.

OWNBY RL, GOODNICK PJ. Lithium. In: GOODNICK PJ, ed. *Mania: clinical and research perspectives*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1998. p. 241-62.

PEARLSON GD, BARTA PE, POWERS RE. Medial and superior temporal gyral Volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1997; 41: 1–4.

PÉREZ M, HERNÁNDEZ F, LIM F, DÍAZ-NIDO J, AVILA J. Chronic lithium treatment decreases mutant tau protein aggregation in a transgenic mouse model. *J Alzheimers Dis.* 2003; 5: 301–8.

PERUGI G, MICHELI C, AKISKAL HS, MADARO D, SOCCI C, QUILICI C, et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar patients. *Compr Psychiatry.* 2000; 41: 13-8.

PETERSEN RC, JACK JR CR, XU YC, WARING SC, O'BRIEN PC, SMITH GE, et al. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology.* 2000; 54: 581-7.

PHIEL CJ, WILSON CA, LEE VMY, KLEIN PS. GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid- β peptides. *Nature.* 2003; 423: 435–9.

POPE HG JR, MCELROY SL, KECK PE JR, HUDSON JI. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48: 62-8.

POST RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1992; 149: 999-1010.

POTKIN SG, KECK PE JR, SEGAL S, ICE K, ENGLISH P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 25: 301-10.

PRIEN RF, CAFFEY EM JR, KLETT CJ. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry.* 1973; 28: 337-41.

RAYMONT V, BETTANY D, FRANGO S. The Maudsley bipolar disorder project: clinical characteristics of bipolar disorder I in a catchment area treatment sample. *Eur Psychiatry.* 2003; 18: 13-7.

REN M, SENATOROV VV, CHEN RW, CHUANG DM. Post insult treatment with lithium reduces brain damage and facilitates neurological recovery in a rat ischemia/reperfusion model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 6210–5.

RESNICK SM, PHAM DL, KRAUT MA, ZONDERMAN AB, DAVATZIKOS C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci*. 2003; 23: 3295-301.

ROMBOUITS AS, BARKHOF F, WITTER MP, SCHELTENS P. Unbiased whole brain analysis of gray matter loss in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2000; 285: 231-3.

ROSNER B. *Fundamentals of Biostatistics*. Boston: PWS Publishers, 1986.

ROSSO IM, KILLGORE WD, CINTRON CM, GRUBER SA, TOHEN M, YURGELUN-TODD DA. Reduced amygdala volumes in first-episode bipolar disorder and correlation with cerebral white matter. *Biol Psychiatry*. 2007; 61:743-9.

ROTH M, TYM E, MOUNTJOY CQ, HUPPERT FA, HENDRIE H, VERMA S, et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *British Journal of Psychiatry*. 1986; 149: 698-709.

ROWE MK, CHUANG DM. Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Mol Med*. 2004; 6(21): 1-18.

ROY PD, ZIPURSKY RB, SAINT-CYR JA, BURY A, LANGEVIN R, SEEMAN MV. Temporal horn enlargement is present in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1998; 44(6):418-22.

SACHS GS, KOSLOW CL, GHAEMI SN. The treatment of bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2000a; 2: 256-60.

SACHS GS, PRINTZ DJ, KAHN DA, CARPENTER D, DOCHERTY JP. The expert consensus guidelines series: medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgrad Med Special Issue*. 2000b; 1-104.

SACHS G, SANCHEZ R, MARCUS R, STOCK E, MCQUADE R, CARSON W, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol*. 2006; 20:536-46.

SANCHES M, ROBERTS RL, SASSI RB, AXELSON D, NICOLETTI M, BRAMBILLA P, et al. Developmental abnormalities in striatum in young bipolar patients: a preliminary study. *Bipolar Disord*. 2005; 7(2):153-8.

SASSI RB, NICOLETTIA M, BRAMBILLA P, MALLINGERA AG, FRANKA E, KUPFERA DJ, et al. Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Letters*. 2002; 329: 243–5.

SASSI RB, BRAMBILLA P, HATCH JP, NICOLETTI MA, MALINGER AG, FRANK E, et al. Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biol Psychiatry*. 2004; 56: 467-75.

SAX KW, STRAKOWSKI SM, ZIMMERMAN ME, DELBELLO MP, KECK PE JR, HAWKINS JM. Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(1):139-41.

SCHOU M, JUEL-NIELSEN N, STROMGREN E, VOLDBY H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurochem*. 1954; 17: 250-60.

SCHURHOFF F, BELLIVIER F, JOUVENT R, MOUREN-SIMEONI MC, BOUVARD M, ALLILAIRE JF, et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord*. 2000; 58: 215-21.

SENATOROV VV, REN M, KANAI H, WEI H, CHUANG DM. Shortterm lithium treatment promotes neuronal survival and proliferation in rat striatum infused with quinolinic acid, an excitotoxic model of Huntington's disease. *Mol Psychiatry*. 2004; 9: 371– 85.

SERNYAK MJ, GODLESKI LS, GRIFFIN RA, MAZURE CM, WOODS SW. Chronic neuroleptic exposure in bipolar outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58: 193-5. Erratum in: *J Clin Psychiatry*. 1997; 58: 275.

SERRETI A, RIETSCHER M, LATTUADA E, KRAUSS H, SCHULZE TG, MULLER DJ, et al. Major psychoses symptomatology: factor analysis of 2241 psychotic subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001; 251(4): 193-8.

SHAO L, YOUNG LT, WANG JF. Chronic treatment with mood stabilizers lithium and valproate prevents excitotoxicity by inhibiting oxidative stress in rat cerebral cortical cells. *Biol Psychiatry*. 2005; 58: 879-84.

SHARMA V, MENON R, CARR TJ, DENSMORE M, MAZMANIAN D, WILLIAMSON PC. An MRI study of subgenual prefrontal cortex in patients with familial and non-familial bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2003; 77: 167-71.

SILVERSTONE T, MCPHERSON H, LI Q, DOYLE T. Deep white matter hyperintensities in patients with bipolar depression, unipolar depression and age-matched control subjects. *Bipolar Disorders*. 2003; 5:53–7.

SMITH CD, CHEBROLU H, WEKSTEIN DR, SCHMITT FA, MARKESBERY WR. Age and gender effects on human brain anatomy: a voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiol Aging*. 2007; 28:1075-87.

SOARES JC. Contributions from brain imaging to the elucidation of pathophysiology of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacology*. 2003; 6(2):171-80.

SOARES JC, MANN JJ. The anatomy of mood disorders-a review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*. 1997; 41: 86-106.

SOARES MBM, ALMEIDA KM, MORENO RA. Tratamento médico-clínico. In: Moreno RA, Moreno DH, editores. *Transtorno Bipolar do Humor*. São Paulo: Lemos; 2002. p. 267-322.

SON H, YU IT, HWANG SJ, KIM JS, LEE SH, LEE YS, et al. Lithium enhances long-term potentiation independently of hippocampal neurogenesis in the rat dentate gyrus. *J Neurochem*. 2003; 85: 872–81.

SRISURAPANONT M, YATHAM LN, ZIS AP. Treatment of acute bipolar depression: a review of the literature. *Can J Psychiatry*. 1995; 40: 533-44.

STONE K. Mania in the elderly. *Br J Psychiatry*. 1989; 155: 220-4.

STRAKOWSKI SM, WILSON DR, TOHEN M, WOODS BT, DOUGLASS AW, STOLL AL. Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry*. 1993; 33: 602–9.

STRAKOWSKI SM, DELBELLO MP, SAX KW, ZIMMERMAN ME, SHEAR PK, HAWKINS JM et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 254-60.

STRAKOWSKI SM, McELROY SL, KECK Jr PE. Clinical efficacy of valproate in bipolar illness: comparisons and contrasts with lithium. In: Halbreich U, Montgomery SA, editores. *Pharmacotherapy for mood, anxiety and cognitive disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press; 2000. p. 143-57.

SU Y, RYDER J, LI B, WU X, FOX N, SOLENBERG P, et al. Lithium, a common drug for bipolar disorder treatment, regulates amyloid- β precursor protein processing. *Biochemistry*. 2004; 43: 6899– 908.

SUN X, SATO S, MURAYAMA O, MURAYAMA M, PARK JM, YAMAGUCHI H, et al. Lithium inhibits amyloid secretion in COS7 cells transfected with amyloid precursor protein C100. *Neurosci Lett*. 2002; 321: 61–4.

SUPPES T, DENNEHY EB, GIBBONS EW. The longitudinal course of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (Supp 9): 23-30.

SUPPES T, LEVERICH GS, KECK JR PE, NOLEN WA, DENICOFF KD, ALTSHULER LL, et al. The Stanley Foundation bipolar treatment outcome network II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*. 2001; 67: 45-59.

SWAYZE VW 2ND, ANDREASEN NC, ALLIGER RJ, YUH WT, EHRHARDT JC. Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1992; 31(3):221–40.

SZADOCZKY E, PAPP Z, VITRAI J, RIHMÉR Z, FUREDI J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord*. 1998; 50: 153-62.

TALAIRACH J, TORNOUX P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. New York: Thieme Medical Publishers Inc, 1998.

TAMADA RS, LAFER B. O uso de anticonvulsivantes no transtorno afetivo bipolar. *Rev Psiq Clin*. 1999; 26: 276-83.

TATEBAYASHI Y, IQBAL K, IQBAL IG. Dynamic regulation of expression and phosphorylation of tau by fibroblast growth factor-2 in neural progenitor cells from adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 1999; 19: 5245-54.

TOHEN M, WATERNAUX CM, TSUANG MT. Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 1106-11.

TOHEN M, CHENGAPPA KN, SUPPES T, ZARATE CA JR, CALABRESE JR, BOWDEN CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59: 62-9.

TOHEN M, JACOBS TG, GRUNDY SL, MCELROY SL, BANOV MC, JANICAK PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 841-9. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59: 91.

TOHEN M, VIETA E, CALABRESE J, KETTER TA, SACHS G, BOWDEN C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 1079-88. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 176.

TSUCHIYA KJ, AGERBO E, BYRNE M, MORTENSEN PB. Higher socio-economic status of parents may increase risk for bipolar disorder in the offspring. *Psychol Med*. 2004; 34: 787-93.

UNITED NATIONS. The population division, department of economic and social affairs. World Population Prospects, The 2002 Revision, Volume II: Sex and Age, 2002.

VAN PRAAG H, SCHINDER AF, CHRISTIE BR, TONI N, PALMER TD, GAGE FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*. 2002; 415: 1030-4.

VASUDEV K, GOSWAMI U, KOHLI K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology*. 2000; 150: 15-23.

VENN HR, GRAY JM, MONTAGNE B, MURRAY LK, MICHAEL BURT D, FRIGERIO E, et al. Perception of facial expressions of emotion in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2004; 6:286-93.

VILLANUEVA-IZA C, BERMEJO-PAREJA F, BERBEL-GARCÍA A, TRINCADO-SORIANO R, RIVERA-NAVARRO J. Validación de un protocolo clínico para la detección de demencia en ámbito poblacional. *Rev Neurol.* 2003; 36: 1121-6.

VOELBEL GT, BATES ME, BUCKMAN JF, PANDINA G, HENDREN RL. Caudate Nucleus Volume and Cognitive Performance: Are They Related in Childhood Psychopathology? *Biol Psychiatry.* 2006; 60(9):942-50.

VOGT BA, VOGT LJ, VRANA KE, GIOIA L, MEADOWS RS, CHALLA VR, et al. Multivariate analysis of laminar patterns of neurodegeneration in posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Exp. Neurol.* 1998; 153: 8–22.

VOLONTE C, CIOTTI MT, MERLO D. LiCl promotes survival of GABAergic neurons from cerebellum and cerebral cortex: LiCl induces survival of GABAergic neurons. *Neurosci Lett.* 1994; 172: 6–10.

WADA A, YOKOO H, YANAGITA T, KOBAYASHI H. Lithium: potential therapeutics against acute brain injuries and chronic neurodegenerative diseases. *J Pharmacol Sci.* 2005; 99(4): 307-21.

WEI H, LEEDS PR, QIAN Y, WEI W, CHEN RW, CHUANG DM. β -Amyloid peptide-induced death of PC12 cells and cerebellar granule cell neurons is inhibited by long-term lithium treatment. *Eur J Pharmacol.* 2000; 392: 117–23.

WEI H, QIN ZH, SENATOROV VV, WEI W, WANG Y, QIAN Y, et al. Lithium suppresses excitotoxicity-induced striatal lesions in a rat model of Huntington's disease. *Neuroscience.* 2001; 106: 603–12.

WEISSMAN MM, LEAF PJ, TICHLER GL, BLAZER DG, KARNO M, BRUCE ML, et al. Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med*. 1988; 18: 141-53.

WEISSMAN MM, BLAND RC, CANINO GJ, FARAVELLI C, GREENWALD S, HWU HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996; 276: 293-9.

WILLIAMS RS, HARWOOD AJ. Lithium therapy and signal transduction. *Trends Pharmacol Sci*. 2000; 21(2): 61-4.

WRIGHT IC, MCGUIRE PK, POLINE J-B, TRAVERE JM, MURRAY RM, FRACKOWIAK RSJ, et al. A voxel-based method for the statistical analysis of grey and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage*. 1995; 2: 244-52.

WYATT RJ, HENTER I. An economic evaluation of manic-depressive illness- 1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1995; 30: 213-9.

YATHAM LN, GROSSMAN F, AUGUSTYNS I, VIETA E, RAVINDRAN A. Mood stabilizers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomized controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003; 182: 141-7. Erratum in: *Br J Psychiatry*. 2003; 182: 369.

YOUDIM MB, ARRAF Z. Prevention of MPTP (N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) dopaminergic neurotoxicity in mice by chronic lithium: involvement of Bcl-2 and Bax. *Neuropharmacology*. 2004; 46: 1130-40.

YOUNG RC, BIGGS JT, ZIEGLER VE, MEYER DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978; 133: 429-35.

YUCEL K, TAYLOR VH, MCKINNON MC, MACDONALD K, ALDA M, YOUNG LT, et al. Bilateral Hippocampal Volume Increase in Patients with Bipolar Disorder and Short-term Lithium Treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2007; Apr 4; [Epub ahead of print].

ZIPURSKY RB, SEEMAN MV, BURY A, LANGEVIN R, WORTZMAN G, KATZ R.
Deficits in gray matter volume are present in schizophrenia but not bipolar disorder. *Schizophr Res.* 1997; 26:85–92.

ZUNG SP, NATRIELLI FILHO DC, CALFAT ELB, ISHII ES, TORRES GE, TAMAI S.
Características clínicas de pacientes atendidos em enfermaria psicogeriátrica. In: XIX Congresso Brasileiro de Psiquiatria. Recife – PE, 2001; NR: 383.