

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

**Depressão Unipolar e Depressão Bipolar:
um espectro da doença depressiva?**

AUTOR: Carla Mafalda de Castro Ferreira Martins do Rio

ORIENTADOR: Professor Doutor António Alfredo de Sá Leuschner Fernandes

PORTO, 2008

Gostaria de agradecer ao Prof. Dr. Leuschner
por toda a sua dedicação e apoio para que
este trabalho tenha bons resultados.

Depressão Unipolar e Depressão Bipolar: um espectro da doença depressiva?

Resumo: As classificações actuais dos distúrbios do humor reportam para uma dicotomia entre as depressões unipolares e bipolares. Contudo, vários dados genéticos, imagiológicos, clínicos e psicossociais vêm, há décadas, evidenciando alguma relação entre estas depressões actualmente consideradas como distintas. Com efeito, alguns autores questionam esta classificação unipolar/bipolar e sugerem um continuum entre estas categorias. Com este trabalho, pretende-se então proceder a uma revisão dos estudos comparativos existentes no sentido de esclarecer a relação entre ambos os distúrbios.

Os dados existentes sugerem de facto uma elevada sobreposição que corrobora a hipótese de uma aproximação das depressões unipolar e bipolar como pertencentes a um espectro da doença depressiva. E assim, a Mania será um distúrbio com manifestação, na maioria das vezes, concomitante à depressão. Esta hipótese carece, contudo, de mais estudos comparativos, não só entre as Depressões como também entre estas e a Mania, para sua posterior validação.

Palavras-chave: Depressão Unipolar; Depressão Bipolar; Doença Bipolar; Manifestações clínicas; Correlação Biológica; Antecedentes Psicossociais; Tratamento

1. Introdução

A Depressão é a epidemia da actualidade. A prevalência do Distúrbio Depressivo Major é de 10 a 30% e a Depressão inserida na Doença Bipolar tem vindo a aumentar a sua incidência. Ambos os distúrbios acarretam sérias implicações na morbidade e na mortalidade (Savitz, 2009).

Os distúrbios do humor são actualmente diferenciados entre Depressão Unipolar e Distúrbio Bipolar dependendo do tipo de alteração do humor, severidade e evolução clínica. O maior factor de distinção entre os dois é a presença de mania ou hipomania em alguma altura do seu curso clínico.

Pacientes com doença bipolar geralmente apresentam-se inicialmente com depressão e no curso da sua doença podem estar neste estado cerca de 3 vezes mais do que no estado de

Mania/Hipomania. Na ausência dos sintomas de mania, é difícil de diferenciar entre doença bipolar ou depressão unipolar (Emilien et al., 2007).

Este trabalho tem por objectivo perceber as duas depressões, estabelecendo as semelhanças e as diferenças entre elas na tentativa de inferir a sua proximidade como pertencentes a um espectro da mesma doença ou confirmando os conceitos actuais de duas doenças distintas (Depressão Unipolar e Doença Bipolar). Podemos então conceptualizar duas teorias: Depressão Bipolar e Depressão Unipolar como diferentes distúrbios ou Depressão Bipolar e Depressão Unipolar como pertencentes ao mesmo distúrbio sendo a Mania um distúrbio paralelo.

2. Apontamento histórico

As primeiras inferências sobre Depressão e Mania tiveram origem há cerca de 400 a. C. quando Hipócrates usou os termos “mania e melancolia” para perturbações mentais. Porém, foi Arateus da Capadócia quem escreveu os principais textos que chegaram aos dias atuais, referentes à unidade da doença maníaco-depressiva estabelecendo uma correlação entre a mania e melancolia como aspectos diferentes da mesma doença.

Em 1854, Jules Falret descreveu uma condição chamada de “folie circulaire”, na qual o doente experimenta humores alternados de Depressão e Mania. Por volta da mesma época, um outro psiquiatra francês, Jules Baillarger, descreveu a condição “folie à double forme”, na qual os doentes estão profundamente deprimidos e entram em estado de estupor. Na verdade, o conceito de Falret difere do de Baillarger, pois tem em conta os “intervalos lúcidos” entre as fases.

Em 1882, o psiquiatra alemão Karl Kahlbaum, usando o termo ciclotimia, descreveu a Mania e a Depressão como pólos da mesma doença.

No entanto, ao fim do século XIX, e apesar das contribuições de Falret, Baillarger e Kahlbaum, entre outros, a maioria dos clínicos continuava a considerar a mania e a melancolia como entidades distintas, crónicas, e com curso deteriorante.

Em 1899, Emil Kraepelin, apoiando-se nos conhecimentos de franceses e alemães anteriores, descreveu uma psicose maníaco-depressiva que continha a maioria dos critérios usados

actualmente pelos psiquiatras, para o estabelecimento do diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.

As concepções de Kraepelin, trazendo para a psiquiatria um modelo médico firmemente enraizado em observações clínicas (quanto à sintomatologia e evolução ao longo do tempo), foram de extremo valor e continuam férteis até hoje. Atendo-se ao modelo médico de doença, Kraepelin não excluiu das suas concepções os factores psíquicos e sociais, mas valorizou-os como poucos o haviam feito anteriormente. Incluindo no conceito de doença maníaco-depressiva “as formas leves da doença, que chegam aos limites dos temperamentos”, Kraepelin lançou a semente do que, nos últimos anos, se vem chamando de “espectro bipolar” (Goodwin e Jamison, 1990). Foi ele o primeiro a considerar a existência de mania sem necessariamente estar presente a depressão.

3. Classificações actuais

A classificação actual definida pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edição (DSM-IV) considera que a Depressão Unipolar e a Doença Bipolar são distúrbios qualitativamente diferentes no que concerne à sua etiologia e à sintomatologia. Será importante esclarecer os conceitos de Episódio Depressivo Major, Mania e Hipomania que ajudarão posteriormente a estabelecer os vários diagnósticos das perturbações do humor.

O **Episódio de Depressão Major** exige um período de pelo menos duas semanas, durante a maior parte do dia, quase todos os dias, de humor depressivo ou perda de interesse (ou irritável em crianças e adolescentes). Apresenta ainda as características enunciadas no quadro I. Tipicamente, se não for tratado, tem uma duração de quatro meses ou mais.

Quadro I - Critérios DSM-IV para Episódio Depressivo Major

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 uma descrição subjetiva (por ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (por ex., chora muito). Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável

(2) interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as actividades na maior parte do dia, quase todos os dias

(3) perda ou ganho ponderal sem estar em dieta ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias.

(4) insónia ou hipersónia quase todos os dias

(5) agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias

(6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias

(7) sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias

(8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias

(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 suicídio

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

C. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos directos de uma substância (por ex., droga ilícita ou medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipotiroidismo).

D. Os sintomas não são melhor explicados por Luto, persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

O **Episódio de Mania** é definido pela elevação anormal e persistente do humor, expansivo e irritável durante pelo menos uma semana, a menos que exista hospitalização. Deverá verificar-se ainda pelo menos 3 dos critérios referidos no ponto B do quadro II.

Quadro II - Critérios DSM-IV 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 persistiram (quatro, se o humor é apenas irritável) e estiveram presentes num grau significativo:

(1) auto-estima inflacionada ou grandiosidade

(2) necessidade de sono diminuída

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

(4) fuga de idéias

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

(6) aumento da actividade dirigida a objectivos (socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora

(7) envolvimento excessivo em actividades prazerosas com um alto potencial para consequências dolorosas (por ex., envolvimento em surtos incontidos de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros desmedidos)

C. Os sintomas não satisfazem os critérios para Episódio Misto

D. A perturbação do humor é suficientemente severa para causar prejuízo acentuado no funcionamento ocupacional, nas actividades sociais ou relacionamentos habituais com outros, ou para exigir a 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 directos de uma substância (por ex., uma droga ilícita, um medicamento ou outro tratamento) ou de uma condição médica geral (por

ex., hipertiroidismo).

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

A **Hipomania** tem uma apresentação clínica menos severa que a Mania, duração inferior (quatro dias) e geralmente não acarreta distúrbios sociais significativos nem necessita de hospitalização. Não são vistos como negativos pelo doente pois a actividade, energia e produtividade estão até acrescidas. Por este motivo, os episódios de Hipomania não são reportados pelo paciente (quadro III).

Quadro III - Critérios DSM-IV para Episódio Hipomaniaco

A. Um período distinto de humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável, durando 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 persistiram (quatro se o humor é apenas irritável) e estiveram presentes em um grau significativo:

- (1) auto-estima inflacionada ou grandiosidade
- (2) necessidade de sono diminuída
- (3) mais falador do que o habitual ou pressão por falar
- (4) fuga de idéias ou experiência subjectiva aceleração de pensamento
- (5) disctractibilidade
- (6) aumento da actividade dirigida a objectivos (socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora
- (7) envolvimento excessivo em actividades prazerosas com alto potencial para

consequências dolorosas

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 directos de uma substância (por ex., drogas ilícitas, medicamento, ou outro tratamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipertireoidismo).

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

3.1. Depressão Unipolar

De acordo com o DSM-IV a classificação de Depressão Unipolar inclui o Distúrbio Depressivo Major (MDD) e o Distúrbio Distímico.

O **MDD** é caracterizado pela presença de um ou mais Episódios de Depressão Major, sem história de mania ou hipomania. O episódio termina quando deixam de se verificar os critérios completos para Episódio Depressivo Major durante pelo menos dois meses. Se durante este período ainda existirem alguns sintomas, mas não os suficientes para classificar como Episódio Depressivo Major, então entende-se que o doente está em Remissão Parcial (vs Remissão total na sua ausência). A taxa de suicídio por MDD pode atingir os 15%, sendo superior nos doentes com idade superior a 55 anos. Por vezes a MDD é precedida pelo Distúrbio Distímico (10 a 25% dos casos). Os doentes com estados físicos gerais crónicos ou graves têm maior risco de desenvolver MDD e o seu prognóstico é também afectado por este distúrbio. A prevalência do DDM é de 5 a 9% para as mulheres e 2 a 3% para os homens. É mais comum nos familiares de primeiro grau com este distúrbio.

O **Distúrbio Distímico** é diferenciado do MDD pela cronicidade, severidade e persistência dos sintomas, isto é, pelo menos dois anos de humor depressivo, durante mais de metade dos

dias, acompanhado por sintomas depressivos adicionais que não preenchem os critérios para MDD (no caso das crianças, o humor pode ser irritável e requer apenas um ano). Os sintomas vegetativos são menos comuns que na MDD. O diagnóstico só pode ser feito se o período inicial de dois anos de sintomas estiver livre de Episódios Depressivos Major. Dado o seu sentimento de autodesvalorização, o doente considera-se uma pessoa desinteressante. Quando o primeiro episódio ocorre antes dos 21 anos, existe uma maior probabilidade de vir a desenvolver Episódios Depressivos Major. A sua prevalência é de 6% sendo que, na idade adulta, as mulheres têm 2 a 3 vezes mais probabilidades de desenvolverem a doença. A incidência é superior em indivíduos com história familiar (em primeiro grau) deste distúrbio.

Há ainda a considerar o **Distúrbio Depressivo sem outra especificação** que inclui as perturbações com características depressivas que não preenchem os critérios as perturbações depressivas específicas.

3.2. Doença Bipolar

A Doença Bipolar foi dividido em Bipolar I, Bipolar II e Ciclotimia.

A **Doença Bipolar I** é caracterizado pela presença de história de Episódios de Mania, com ou sem história de episódios depressivos major. A recorrência é indicada por uma alteração na polaridade do episódio ou por intervalo de dois meses livre de sintomas maníacos. A taxa de suicídio é de cerca de 10 a 15% nesta doença, mas a ideação suicida é mais prevalente nas fases depressivas. Está associada em muitos doentes a história de problemas pelo uso de álcool ou de outras substâncias, essencialmente naqueles com início precoce de Distúrbio Bipolar I. Estima-se que 10 a 15% dos adolescentes com Episódios Depressivos Major recorrentes irão desenvolver Doença Bipolar I. A incidência é aproximadamente igual nos homens e nas mulheres, contudo nos homens é mais provável que o primeiro episódio seja maniaco enquanto nas mulheres será um episódio depressivo major e estes episódios ocorrem em maior frequência que os episódios de mania (no homem a frequência é semelhante). A sua prevalência é de 0,4 a 1,6%. Uma frequência de 4 ou mais episódios de alteração de humor por ano, ciclos rápidos, está associada a um pior prognóstico. A existência de perturbações de humor em familiares biológicos em primeiro e segundo grau está associada a uma maior incidência de doença bipolar assim como numa idade de início mais precoce.

A **Doença Bipolar II** exige um ou mais Episódios de Depressão Major e pelo menos um Episódio de Hipomania. A presença de um episódio maníaco exclui o diagnóstico de Doença Bipolar II.

Os sintomas causam mal-estar clinicamente significativo ou deficiência no funcionamento social, ocupacional ou em qualquer outra área importante. A informação de pessoas próximas do doente é importante pois estes não se consideram afectados nem se recordam de outros episódios de hipomania. O suicídio ocorre na fase de Depressão Major e atinge uma taxa de 10 a 15%. A prevalência é de 0,5%. Parece ser mais prevalente em mulheres e nestas verifica-se um maior número de ciclos rápidos e de episódios de Depressão Major comparativamente com os episódios de Hipomania; já nos homens, estes episódios igualam-se. Se houver referência de episódios maníacos, o diagnóstico deverá ser alterado para Doença Bipolar I, o que se verifica em 5 a 15% dos doentes num período de 5 anos. Tal como na doença Bipolar I, a história de perturbações de humor na família, está associada a uma maior incidência de Doença Bipolar II.

Aqui há também a **Doença Bipolar sem outra especificação** que inclui as perturbações com características bipolares que não preenchem os critérios para nenhuma das Perturbações Bipolares. Existe uma alternância muito rápida entre os sintomas maníacos e os sintomas depressivos (apenas dias) que não podem ser classificados como Episódio Maníaco ou Episódio Depressivo Major.

A **Ciclotímia** é caracterizada por pelo menos dois anos com numerosos períodos de sintomas hipomaníacos que não preenchem critérios para Episódio Maníaco e numerosos períodos de sintomas depressivos que não preenchem critérios para Distúrbio Depressivo Major. Dada a sua evolução crónica e flutuante, não há períodos ausentes de sintomas superiores a dois meses. Durante os dois primeiros anos da doença, não poderá verificar-se Episódios de Depressão Major, Mania ou Mistos. Os sintomas causam mal-estar clinicamente significativo ou deficiência no funcionamento social, ocupacional ou qualquer outra área importante, sendo o doente considerado imprevisível, inconsciente ou não merecedor de confiança. A sua incidência é semelhante em ambos os géneros e a prevalência é estimada em 0,4 a 1%. É mais comum quando se verifica uma história de Doença Bipolar I ou II nos parentes de primeiro grau.

De referir que todas as perturbações são distintas daquelas com os mesmos sintomas induzidas por outros estados patológicos ou por substâncias. Quando o início das perturbações ocorrem na idade adulta, dever-se-á suspeitar desta relação.

É importante realçar que o diagnóstico de doença bipolar não implica necessariamente uma história de depressão. Os critérios de diagnóstico para a doença bipolar I requerem apenas um

Episódio de Mania. De facto, algumas investigações suportam a existência de Mania Unipolar. Karkowski & Kendler demonstram que 25-33% de uma amostra de doentes com doença bipolar sem tratamento não apresentaram alguma vez Episódios de Depressão Major. Adicionalmente, Solomon et al, 2003, demonstrou sete casos de doentes com mania sem episódios depressivos durante 20 anos de follow-up. Devemos ainda ter em conta que pelo facto dos doentes deprimidos procurarem tratamento mais facilmente que os doentes maníacos, a prevalência da Mania Unipolar está subdiagnosticada.

4. Distinção da Depressão Bipolar e Depressão Unipolar

No sentido de avaliar a similitude entre os Episódios de Depressão Major na Doença Unipolar e Bipolar e de atingir uma aproximação a uma das teorias anteriormente referidas, considerarei os estudos comparativos existentes no que concerne à biologia, sintomatologia e evolução clínica e antecedentes psicossociais de ambas doenças. Não focarei aqui a comparação entre a Depressão e a Mania na Doença Bipolar.

4.1. Correlação biológica

4.1.1. Genética

Como referido anteriormente, existem evidências de que os distúrbios do humor têm uma maior incidência em indivíduos com história familiar destas perturbações. Ainda, tanto a Depressão Unipolar como Doença Bipolar estão presentes em familiares de doentes com Doença Bipolar o que sugere algum grau de sobreposição genética entre elas. No entanto, e considerando que ambas as depressões são distintas, esperaríamos uma diferença na predisposição genética dos dois distúrbios. A melhor forma de investigar a contribuição genética será efectuando um estudo de gémeos.

Assim, verificou-se que a concordância da Doença Bipolar era superior em monozigóticos, aproximadamente 70%, comparativamente com os dizigóticos, cerca de 30% (Kelsoe, 2003).

McGuffin et al. (2003) testaram modelos de hereditariedade onde encontraram um modelo onde melhor se adequa os seus resultados – Modelo de Labilidade Correlacionada. Neste modelo, a vulnerabilidade genética para a Mania e para a Depressão estão correlacionadas mas são separadas. A hereditariedade estimada para a Mania é de 0,85 e para a Depressão é de 0,72. A variância genética responsável comum à Mania e à Depressão é de 0,25; por isso a

variância específica para a Mania é de 0,60. Assim, aproximadamente 71% da variância genética é específica para a Mania e não partilhada com a Depressão. Foi encontrada ainda uma clara sobreposição genética para a Depressão Unipolar e Depressão Bipolar, concluindo-se então que as duas depressões não são geneticamente independentes.

Kelsoe (2003) refere também que há evidência de que alguns genes sejam responsáveis pelo desenvolvimento de ambas as doenças mas a manifestação de Doença Bipolar ou Unipolar dependerá das influências ambientais. Esta expressão genética indica a falta de correspondência directa entre o genótipo e o fenótipo que é característica dos distúrbios não-Mendelianos. Ainda, a interacção entre combinações de genes aumenta o risco de doença ou a sua severidade.

4.1.2. Neuroimagem

A patofisiologia da Depressão Unipolar e da Depressão Bipolar tem como chave a regulação do circuito emocional que envolve o cortex pré-frontal medial e suas ligações com a amígdala cerebral, hipocampo e gânglios da base.

A obtenção e estudo de imagens neurológicas permitirá portanto estabelecer alguma relação entre estes dois distúrbios depressivos.

Investigações da função cerebral através do PET (positron emission tomography) revelam que em ambas as depressões ocorre uma diminuição do fluxo sanguíneo, do metabolismo e do volume do cortex cerebral pré-frontal (Cuellar, 2005). Este achado verifica-se mais frequentemente em doentes com história familiar de Depressão. De referir que, num estudo de doentes com Depressão Unipolar vs Controlo, o volume do cortex pré-frontal e o seu hipometabolismo demonstraram responsividade ao tratamento com antidepressivos (Yucel, et al; 2009). Além disso, Dreverts, utilizando imagens de Ressonâncias Magnéticas, demonstrou uma redução da massa cinzenta nestas regiões em 48% de doentes com Depressão Unipolar e 39% de doentes com Depressão Bipolar.

Os gânglios basais (corpo estriado, globos pálidos, núcleo subtalâmico e substância negra) têm funções no controle motor, cognição, emoções e aprendizagem. Foram descritas, nas duas depressões, perdas de volume nos gânglios basais, associadas mais frequentemente às depressões de aparecimento tardio e com maior cronicidade e severidade (Videbech, 2000).

A amígdala cerebral é a responsável pela expressão do medo, raiva e tristeza. A sua actividade metabólica apresenta-se aumentada apenas nos estados depressivos da Doença Bipolar e na Unipolar o que sugere ser característico deste estado (Drevert, 1999).

O hipocampo é importante na conversão a memória a curto prazo em memória a longo prazo e actua, em interacção com a amígdala, estando envolvido no registo e decifração dos padrões perceptuais e nas reacções emocionais. A Depressão Unipolar tem sido associada a uma atrofia desta estrutura num grau de 8 a 19% e ainda a uma perda de células da glia no hipocampo e na amígdala cerebral (Sheline, 2002). Na Depressão Bipolar, estes dados são ainda controversos sendo que alguns estudos apontam para uma atrofia enquanto outros afirmam a preservação do hipocampo (Savitz, 2009).

Assim, tanto a Depressão Unipolar como a Depressão Bipolar parecem semelhantes na diminuição da actividade do cortex prefrontal e nas alterações da actividade límbica.

4.1.3. Neurotransmissores

Sabendo a importância de alguns neurotransmissores na regulação do humor e comportamento e havendo evidência sobre o seu papel no desenvolvimento dos distúrbios afectivos, é importante estudar aqui a sua contribuição para o desenvolvimento da Depressão Unipolar e Bipolar. Várias observações apontam para a importância do défice de regulação da dopamina e da norepinefrina no processo patológico da depressão, nomeadamente na perda de prazer e interesse.

A **Dopamina** é um neurotransmissor sintetizado por células nervosas que age a nível do Sistema Nervoso Periférico e a nível Central (encontrada em alta concentração nos gânglios da base) promovendo, entre outros efeitos, o controlo do movimento, a produção de prolactina e a estabilização do humor e da cognição por via dos neurónios dopaminérgicos existentes na região ventro-tegmentar com projecções para o sistema límbico.

Estudos farmacológicos realizados em doentes com Depressão Bipolar afirmam uma desregulação dopaminérgica ao mostrar que a bromocriptina, estimulante dos receptores dopaminérgicos, melhora os sintomas depressivos. Este efeito não foi encontrado em doentes com Depressão Unipolar.

Outro estudo conduzido por Monreal (2005) evidência que os doentes com Depressão Bipolar têm uma diminuição funcional dos receptores dopaminérgicos D2 pós-sinápticos ao nível

hipofisário, podendo ser avaliado pela resposta da prolactina ao teste da apomorfina. Uma vez mais, este achado não foi encontrado nos doentes com Depressão Unipolar. De referir, contudo, que o tamanho da amostra deste estudo era bastante reduzido (bipolar=10, unipolar=9, controlo=15).

O teste da privação do sono é utilizado como teste da força regulatória do sistema neurobiológico por aumentar a actividade da dopamina como resposta. A repetida privação num período de 7 noites produziu uma maior diminuição dos sintomas depressivos entre os doentes com Doença Bipolar comparativamente com os doentes com Depressão Unipolar. Este achado suporta a possibilidade do sistema regulatório da doença bipolar ser mais frágil que na Doença Unipolar.

A **norepinefrina** é encontrada, essencialmente, no tronco cerebral e no hipotálamo, e possui uma acção depressora sobre a actividade neuronal do córtex cerebral. No Sistema Nervoso Central, este neurotransmissor provém da metabolização da dopamina pela acção da enzima dopamina beta-hidroxilase, ou, então, da recaptação do neurotransmissor da fenda sináptica. Encontra-se envolvida na regulação do humor e na resposta de ansiedade.

O estudo da actividade da norepinefrina tem sido conturbado pela sua variabilidade de acordo com os stresses externos, resultando estes estudos em conclusões controversas. Contudo, quando equiparadas estas circunstâncias, este neurotransmissor parece apresentar níveis semelhantes na Depressão Bipolar e Unipolar (Altshuler et al., 1995).

A **serotonina** é formada a partir de um aminoácido precursor, o triptofano, proveniente de alimentos que apresentam um alto conteúdo de proteínas. Este neurotransmissor tem um papel importante na regulação do humor, do sono, da actividade sexual, do apetite, do ritmo circadiano, das funções neuroendócrinas e da temperatura corporal, na sensibilidade à dor, na actividade motora e nas funções cognitivas.

Há evidências substanciais de um decréscimo na concentração da serotonina em ambas as depressões. Avaliações pós-morte das zonas de recaptação da serotonina no cortex pré-frontal, revelam uma diminuição significativa dos mesmos em doentes com Depressão Unipolar e Bipolar (Cuellar et al; 2005). A medição dos metabolitos da serotonina no líquido cefaloraquidiano mostra níveis inferiores nos doentes com Depressão Unipolar e Bipolar quando comparados com controlo, ajustados para a idade, peso e género (Asberg et al, 1984).

Investigações do sistema de transdução do sinal intracelular evidenciam diferenças entre as Doenças Bipolar e Unipolar (Suzuki et al, 2001). As plaquetas humanas foram usadas como modelo do neurónio serotoninérgico por ser mais acessível e por ter os mesmos receptores 5-HT_{2A}, com função similar e com uma sequência nucleotídica idêntica aos encontrados no cortex frontal humano. A estimulação destes receptores promove a produção de trifosfato de inositol que induz a mobilização do cálcio intracelular armazenado. Não foram observadas diferenças significativas na concentração basal de cálcio intracelular entre ambos os distúrbios e os controlos. A estimulação com serotonina induziu uma resposta significativamente mais elevada em doentes com Doença Bipolar comparativamente com os controlos e com doentes com Depressão Unipolar, sugerindo uma função aumentada dos receptores 5-HT_{2A} nos doentes bipolares. Tendo em conta que o estudo definiu a amostra de doentes com Doença Bipolar de acordo com a presença de episódios de Mania, sem que tenha havido necessariamente um Episódio de Depressão Major, então este achado pode ser devido especificamente à Mania.

4.2. Evolução e Sintomatologia Clínica

Examinando diferentes parâmetros do curso clínico, como sexo, idade de início, frequência de episódios, duração e severidade, poder-se-á estabelecer diferenças e semelhanças em ambas as doenças.

O ratio mulher/homem é significativamente superior na Depressão Unipolar quando comparada com a Doença Bipolar I (Weissman et al, 1996) mas é semelhante quando comparada com a Doença Bipolar II (Benazzi, 1999).

A Doença Bipolar ocorre cerca de 7 anos mais precocemente que a Depressão Unipolar, 18,1 vs 25,6 anos (Weissman et al.,1996). É caracterizada por uma maior frequência de episódios (Roy-Byrne et al., 1985) sendo estes mais curtos que na Depressão Unipolar (Furukawa et al., 2000).

Outros estudos indicam ainda que a Depressão Unipolar é caracterizada por sintomas mais típicos como perda ponderal significativa, anorexia, insónia e maior actividade e também mais afectivos como ansiedade, raiva e agitação. Já a Depressão Bipolar está associada a sintomas mais atípicos como hipersonia, anedonia e retardo psicomotor (Goodwin, 2007). Estes estudos foram realizados em períodos sem prescrição medicamentosa.

Pacientes que mostram ter um humor mais labil durante o episódio depressivo têm maior risco de conversão para mania ou hipomania (Akiskal et al., 1983).

Doentes com Doença Bipolar são mais extrovertidos, fazem menos julgamentos e procuram mais a novidade que os doentes com Depressão Unipolar (Janowsky et al., 1999).

4.3. Antecedentes psicossociais

Inicialmente era considerado que a Depressão Unipolar seria uma reacção a life events enquanto que a Depressão Bipolar seria um resultado de alterações nos processos biológicos. Contudo, estudos recentes têm demonstrado a influência do meio também na Doença Bipolar. Life events parecem ser desencadeadores comuns de ambas as depressões sem prevalência em qualquer uma delas (Hirschfeld et Cross, 1982). Isometsa et al., 1995, mostrou ainda que doentes com Doença Unipolar ou Bipolar experienciavam o mesmo nível de stress antes de cometerem o suicídio. O baixo apoio social é também associado a uma maior frequência de episódios de depressão em ambas as doenças (Johnson et al., 1999).

No que concerne aos factores psicológicos, nas duas depressões, a personalidade neurótica parece estar associada a um aumento dos sintomas depressivos (Cuellar, 2005). Adicionalmente, há uma ligação destes distúrbios com uma baixa auto-estima. Contudo, após remissão do estado depressivo, doentes com Depressão Bipolar apresentam maior auto-estima que os doentes com Depressão Unipolar (Ashworth et al, 1985). Durante os episódios, ambos os doentes têm iguais interpretações negativas sobre acontecimentos da vida.

5. Tratamento

5.1. Psicoterapia

Antes de abordar a farmacoterapia de ambas as depressões, será importante analisar também a psicoterapia que já faz parte de uma boa prática terapêutica nos doentes com Doença Bipolar ou Unipolar. Dadas as semelhanças entre ambas as depressões, espera-se que as mesmas terapias psicossociais sejam efectivas em ambos os distúrbios.

A psicoterapia funciona como um adjuvante no tratamento farmacológico das Depressões e pode ser dividida em terapia cognitivo-comportamental, terapia interpessoal e de ritmo social, terapia familiar e de casal e terapia psicodinâmica. Em termos de formato, estas terapias baseiam-se num modelo de stress-vulnerabilidade do doente. Elas providenciam ao doente um

ponto de vista personalizado dos seus problemas e racionalidade para a sua intervenção, encorajam o doente a utilizar as suas capacidades e conhecimento e promovem no doente a sensação de auto-eficácia. Este trabalho fará referência à Depressão Unipolar apenas na Terapia Cognitivo-Comportamental pois é aquela mais largamente utilizada nesta Depressão e com melhores estudos comprovativos de eficácia.

A **terapia cognitivo-comportamental (TCC)** é uma terapia breve e estruturada, orientada para a resolução de problemas, que envolve a colaboração activa entre o paciente e o terapeuta para atingir os objectivos estabelecidos. A terapia é geralmente utilizada no formato individual, embora técnicas de grupo tenham sido desenvolvidas e testadas. Os objectivos da TCC são educar pacientes e familiares sobre a doença, o seu tratamento e as suas dificuldades associadas; ensinar os métodos para prever a sua ocorrência, a gravidade e o curso dos sintomas; facilitar a aceitação e a cooperação no tratamento; oferecer técnicas não-farmacológicas para lidar com sintomas e problemas; ajudar o paciente a enfrentar os factores stressantes que interfiram no tratamento; estimular a aceitação da doença; aumentar o efeito protector da família e diminuir o trauma e o estigma associado à doença.

A TCC tem sido a abordagem mais amplamente estudada na Doença Bipolar. Vários estudos evidenciam a eficácia desta técnica no tratamento destes doentes. Zaretsky et al. (1999) compararam 11 doentes em tratamento com estabilizadores do humor com 11 doentes que recebiam TCC padrão. Houve diminuição significativa dos sintomas depressivos em ambos os grupos. Fava et al. (2001) avaliaram a TCC em 15 doentes que recaíram apesar de estarem sob medicação. O tratamento consistiu em dez sessões de 30 minutos por semana, que focavam no tratamento dos sintomas residuais e incluía psicoeducação, reestruturação cognitiva para os sintomas depressivos, ansiosos e para a irritabilidade. Este tratamento mostrou-se eficaz no tratamento de sintomas residuais e aumentou o tempo de remissão da doença. Um estudo controlado, desenvolvido por Scott et al. (2001), avaliou 42 doentes com Doença Bipolar tipo I e tipo II e demonstrou que a TCC diminuía, significativamente, os sintomas depressivos mas não tanto os sintomas maníacos, sugerindo que a TCC seria particularmente útil para a Depressão Bipolar. Nesse estudo também se verificaram aumento da adesão, redução no número de hospitalizações e melhoria no funcionamento global. Portanto, os estudos têm demonstrado a eficácia da TCC no tratamento da Doença Bipolar, tanto na configuração individual como em grupo.

Estudos apontam para a mesma eficácia na Depressão Unipolar. Blackburn et Moore investigaram por dois anos doentes com pelo menos um episódio prévio de Depressão unipolar, divididos em três tratamentos: manutenção com antidepressivos, terapia cognitivo-comportamental na fase aguda e mensalmente como manutenção e o último grupo recebeu antidepressivos na fase aguda e terapia cognitivo-comportamental de manutenção. Eram doentes que, na sua maioria, apresentavam depressão moderada a grave e estavam em média no seu terceiro episódio. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de recaídas entre os três grupos ao fim de 24 meses (31% para manutenção com AD, 36% para AD na fase aguda e TCC de manutenção e 24% para TCC aguda e de manutenção). Evans et al descreveram uma avaliação de doentes em terapia cognitivo-comportamental em comparação com doentes em tratamento com Imipramina. Foram excluídos os doentes que não apresentaram resposta inicial a qualquer um dos tratamentos. Dos doentes que realizaram TCC por 3 meses, 18% recaíram, contra 50% dos que receberam Imipramina durante o mesmo período e 32% dos que a receberam por 12 meses.

A observação de que muitos doentes bipolares apresentam menos oscilações de humor quando mantêm um modo regular nas suas atividades diárias (sono, alimentação, atividade física) levou ao desenvolvimento de uma psicoterapia chamada de **Terapia Interpessoal e de Ritmo Social** (TIP/RS). A TIP/RS, além das técnicas utilizadas na terapia interpessoal, inclui a psicoeducação sobre a Doença Bipolar e uma abordagem estruturada para a normalização dos ritmos sociais, que são os padrões pessoais esperados de actividade e estimulação social. A TIP/RS objectiva regularizar os ritmos diários do doente e, ao mesmo tempo, resolver problemas interpessoais que afectam os seus estados de humor e a sua estabilidade de ritmos diários.

Há dois ensaios clínicos, que utilizaram essa técnica no tratamento da Doença Bipolar. O primeiro estudo (Frank et al., 1997) demonstrou que os doentes que foram tratados com TIP/RS apresentaram maior estabilidade dos ritmos sociais e dos ciclos sono/vigília em comparação com os que não receberam essa mesma abordagem. Porém, um estudo posterior desse mesmo grupo (Frank et al., 1999) não demonstrou diferenças nas taxas de recidiva ou de remissão dos episódios depressivos ou maníacos durante um ano de tratamento.

As **Intervenções com Familiares** têm por objetivo modificar as interações familiares que interferem no tratamento; psicoeducação dos doentes e familiares sobre a doença;

desenvolvimento de habilidades de comunicação e desenvolvimento de habilidades de resolução de problemas.

Miklowitz et al. (2000) realizaram um ensaio clínico com 101 doentes bipolares e com os seus familiares. Os doentes do grupo experimental foram tratados com 21 sessões de uma hora, realizadas na casa do doente, durante um período de nove meses, e eram avaliados trimestralmente durante um ano. No período de seguimento, os doentes que receberam tratamento psicoeducacional focado na família apresentaram taxas significativamente mais baixas de recaídas e mais tempo livre de sintomas do que o grupo controlo que recebeu uma breve psicoeducação e intervenções em crises. Esse estudo demonstra a eficácia de intervenções psicoeducacionais focadas na família no tratamento de doentes com Doença Bipolar.

A **Abordagem Psicodinâmica** varia conforme as características de maior ou menor integração social do doente no período entre as crises, o seu grau de motivação e a sua vontade de compreender-se melhor na relação consigo mesmo e com a doença. Pressupõe que efeitos benéficos possam ser obtidos pelo esclarecimento de processos intrapsíquicos que podem desencadear ou perpetuar as oscilações de humor em doentes vulneráveis. Espera-se que tais conflitos e mecanismos de defesa associados se tornem conscientes e que isso permita que dificuldades emocionais stressantes possam ser antecipadas e controladas, ou que os conflitos sejam resolvidos por meio de insights progressivos.

Loeb e Loeb (1987) constataram a utilidade da associação de lítio com a psicanálise para uma série de doentes bipolares pelo fato de que tais abordagens permitiam aos doentes estarem conscientes do ressurgimento de fantasias sexuais e desejos anteriores ao início do episódio maníaco que serviriam como um sinal para a necessidade de aumento da dose de lítio.

Os estudos que avaliaram a psicoterapia psicodinâmica individual sugerem que essa abordagem, associada à medicação, pode ser eficaz no tratamento da Doença Bipolar, porém são estudos baseados em relatos de caso, com limitações metodológicas e com desfechos clínicos subjetivos.

5.2. Tratamento farmacológico

5.2.1. Tratamento farmacológico da Depressão Unipolar

A abordagem farmacológica das Depressões Unipolares deve ser separada nas depressões moderadas e nas severas.

No caso de depressões moderadas, deve iniciar-se o tratamento com Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) (Escitalopram, Fluoxetina) ou com os novos antidepressivos, a Venlafaxina ou a Bupropiona que, têm especial interesse pela sua ausência de efeitos secundários e boa tolerância. Se a depressão não é responsiva a este tratamento, deve complementar-se ou alterar-se a prescrição para Imipramina. Se o fracasso persiste por mais 2 a 4 semanas, deve pensar-se nos IMAOs clássicos como a Fenelzina ou Iproniazida indicados para depressões resistentes. O tratamento disponível em caso de novo fracasso será a Terapia Electroconvulsiva (APA; Vallejo, 1999).

No caso das depressões graves, o tratamento de primeira linha corresponde a Imipramina e Venlafaxina ou Escitalopram (combinados com Terapia Electroconvulsiva no caso de se verificarem sintomas psicóticos, ideações suicidas ou outros sintomas de igual gravidade). Se não houver resposta significativa em quatro semanas, dever-se-á combinar um ISRS. A não responsividade deve levar à substituição da terapêutica para IMAOs (APA; Vallejo 1999).

Os antidepressivos podem levar até 14 dias a atingirem o pico dos seus efeitos favoráveis mas, geralmente, uma melhoria é perceptível mais cedo. Embora não causem dependência, as doses devem ser sempre aumentadas ou reduzidas gradualmente, bem como a sua interrupção uma vez que se podem verificar sintomas de abstinência em alguns casos, essencialmente com a toma de Paroxetina, Venlafaxina e Antidepressivos Triciclicos (ATCs) (Mahli et al,2009).

Devido ao seu perfil benigno de efeitos colaterais, os **Inibidores Selectivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs)** vieram substituir os ATCs e os IMAOs como tratamento de primeira linha na maioria das depressões. Disfunção sexual e sintomas gastrointestinais são comuns. Alguns ISRSs (especialmente Fluoxetina e Paroxetina) causam inibição significativa no citocromo P450, como tal é necessário cuidado com a sua prescrição concomitante com outros fármacos. OS ISRSs mais utilizados são: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina e Sertralina (Thase et Denko, 2008).

Os **Inibidores da Recaptação da Seretonina/Norepinefrina (IRSN)**, como a Venlafaxina e a Duloxetina, parecem ser mais efectivos que os ISRSs no tratamento de sintomas depressivos severos e melancolia. A disfunção sexual e sintomas gastrointestinais também podem estar presentes (Papakostas et al, 2007).

Os **Antidepressivos Tricíclicos** (ATCs) estão entre os fármacos disponíveis mais antigos e foram, durante muitos anos, a escolha no tratamento da depressão. Contudo, devido aos seus fortes efeitos colaterais anticolinérgicos e toxicidade em caso de sobredosagem, estes têm vindo a ser substituídos por outras classes de antidepressivos como fármacos de primeira linha. No entanto, fármacos como a Amitriptilina, Clomipramina, Doxepina, Imipramina são mais efectivos no tratamento da depressão severa quando comparados com outros antidepressivos (Gillman et al, 2007).

Os **Inibidores da Monoamina-Oxidase** (IMAOs) são também dos fármacos mais antigos utilizados no tratamento da depressão. São especialmente eficazes no tratamento da depressão atípica que corresponde a cerca de 15-20% do Distúrbio Depressivo Major. O seu uso é limitado pelo aparecimento de crises hipertensivas e pela impossibilidade da sua associação com tiramina na dieta alimentar. Destaca-se a Fenelzina e a Tranilcipromina (Thase et Denko, 2008).

Os **Antidepressivos Atípicos** são utilizados no tratamento da Depressão, mas os seus mecanismos de acção não estão completamente esclarecidos. A Bupropiona tem um efeito igual aos ISRSs e os seus efeitos colaterais consistem em hipersudorese, tremores, e convulsões, quando tomado em doses elevadas (Thase et Denko, 2008).

5.2.2. Tratamento farmacológico da Depressão Bipolar

O tratamento da doença bipolar é complexo uma vez que necessita de ser considerado separadamente para a Mania e para a Depressão. Diferentes fármacos e modalidades de tratamento são eficazes contra uma fase específica do ciclo da doença. Neste trabalho, será abordada exclusivamente a abordagem terapêutica da fase Depressiva.

A Depressão Bipolar é considerada como sendo mais refratária que a Depressão Unipolar, com respostas menos favoráveis aos antidepressivos e tendo um maior risco de conversão em Mania devido ao tratamento antidepressivo (Fountoulakis et al, 2008). Nos episódios de Depressão Bipolar tipo I, são recomendados os estabilizadores do humor como o lítio ou a lamotrigina como fármacos de primeira linha. Se ainda assim os sintomas persistirem, o tratamento de segunda linha consiste num antidepressivo com um estabilizador do humor. A combinação de olanzapina/fluoxetina tem também revelado bons resultados, sendo significativamente mais efectiva que a olanzapina isolada (Emilien, 2007). Já na Depressão

Bipolar tipo II, o tratamento de primeira linha é o estabilizador do humor com o antidepressivo.

A conversão para mania acontece em 7 a 30% dos doentes em tratamento com antidepressivos, dependendo do tipo, dosagem e história pessoal e familiar (Amsterdam et al, 2004). O estabilizador de humor será assim um factor protector para a não conversão do humor em Mania ou Hipomania.

O **lítio** reduz a frequência dos episódios depressivos. A sua utilização a longo prazo, promove a libertação de serotonina e diminui os receptores de serotonina no hipocampo. A terapia com lítio exige, contudo, uma monitorização renal e tiroidea pois esta terapia foi associada a Hipotiroidismo e a Bócio (Fountoulakis et al, 2008).

A **Lamotrigina** é eficaz no tratamento agudo da Depressão Bipolar e também como tratamento de manutenção da Doença Bipolar, especialmente reduzindo a recorrência dos episódios depressivos. Entre os novos anticonvulsivantes, a lamotrigina é o que apresenta maior número de evidências de eficácia antidepressiva, inclusive no tratamento em monoterapia de episódios depressivos em bipolares tipo I, podendo ser a opção para o tratamento de episódios depressivos leves e moderados (Lafer et al, 2005). Devido ao elevado risco de rash cutâneo, a lamotrigina deve ser iniciada em doses mais baixas com aumento gradual.

Várias evidências apontam para a menor eficácia do ácido valproico e da carbamazepina no tratamento da depressão (30% de resposta) comparativamente com a eficácia no tratamento da mania (50% de resposta). Apesar das suas fortes propriedades profiláticas antimania, as propriedades antidepressivas são muito modestas (Fountoulakis et al, 2008).

Quanto à utilização de **Antidepressivos**, a literatura está um pouco dividida, alguns autores argumentam contra o uso de qualquer antidepressivo nos distúrbios bipolares enquanto outros se mostram a favor. As guidelines advertem para as precauções na sua utilização nomeadamente para o seu uso sempre em combinação com um agente estabilizador do humor. Para além da conversão já referida anteriormente, a utilização dos antidepressivos pode também induzir ciclos rápidos (Benazzi, 2003).

A continuação do antidepressivo após a remissão do episódio agudo é outra questão controversa. Alguns autores sugerem a sua continuação por um período de dois a seis meses ressalvando-se que episódios mais graves podem necessitar de uma fase de continuação mais longa. Outros, adoptam uma postura mais restritiva, sugerindo a continuação por um período

de três meses após a remissão. Esta questão polémica envolve o risco da conversão, por um lado, e o de uma recaída depressiva aquando a retirada do antidepressivo, por outro.

Dados publicados por Altshuler (2001) relataram que a interrupção precoce dos antidepressivos (antes dos seis meses após a remissão) associou-se a um aumento de cerca de três vezes no risco de uma recaída depressiva, sugerindo que a manutenção do antidepressivo por um período mais longo poderia levar a uma melhor evolução destes doentes.

Os Inibidores Selectivos de Recaptação da Serotonina (ISRSs) e a Bupropiona são considerados os **antidepressivos** de primeira escolha para o tratamento da depressão bipolar. Os IMAOs e a Venlafaxina apresentam-se como alternativas, principalmente nos casos em que não se observa resposta satisfatória aos ISRSs ou à Bupropiona. Os ATCs apresentam elevado risco de conversão, sendo por isso reservados para depressões mais severas (Goodwin, 2008).

Comparativamente com os Antipsicóticos de Primeira Geração, os **Antipsicóticos de Segunda Geração** têm menos efeitos adversos e não são indutores de depressão. São úteis em todas as fases da Doença Bipolar, essencialmente em combinação com estabilizadores do humor. A Olanzapina foi aprovada para o tratamento da Depressão Bipolar apenas em combinação com a Fluoxetina, contudo apresenta efeitos adversos como boca seca, aumento ponderal, aumento do apetite e sonolência. A Quetiapina também é efectiva contra a Depressão Bipolar e é o único antipsicótico aprovado pela FDA como monoterapia da Depressão (Fountoulakis et al, 2008).

As **Benzodiazepinas** podem ser utilizadas como terapia adjuvante devido às suas propriedades ansiolíticas e sedativas.

A estabilização do humor requer uma profilaxia a longo prazo. Idealmente, o doente deveria continuar o estabilizador de humor num período mínimo de dois anos. A adesão pode ser alcançada reduzindo a dose de forma a ter o mínimo de efeitos adversos e encorajando o doente a discutir todas as atitudes negativas face ao tratamento.

5.3. Outros tratamentos

A **privação do sono** é um método não-farmacológico com alguma eficácia no tratamento da Depressão Unipolar. A privação total do sono por uma noite inteira melhora os sintomas depressivos em 40-60%. No entanto, após retomar o ciclo habitual de sono, 50-80% dos responsáveis têm recaídas mas a melhoria pode durar semanas. A combinação com um

antidepressivo melhora os efeitos deste tratamento. A privação do sono apenas na segunda metade da noite é igualmente efectiva quando comparada com a privação total (Chellappa et al, 2009).

A privação do sono na Depressão Bipolar não está tão bem estudada, mas os estudos existentes apontam-na como um adjuvante na terapia farmacológica (Benedetti et al., 2005)

A **Terapia Electroconvulsiva** é largamente utilizada como tratamento quando a Depressão é severa ou não é responsiva à farmacoterapia. Vários estudos têm vindo a evidenciar a sua eficácia na Depressão Unipolar bem como na Depressão Bipolar. O mais recente e completo estudo, Medda et al (2009), envolve 130 doentes com Episódios de Depressão Major resistentes, subdivididos pelo tipo de depressão (Unipolar, Bipolar I e Bipolar II) submetidos ao tratamento electroconvulsivo. Não foram verificadas diferenças significativas nos três tipos de depressão no que respeita ao numero de tratamentos nem à sua responsividade. Contudo, os doentes com Depressão Unipolar mostraram taxas mais elevadas de remissão completa. Assim, a terapia electroconvulsiva parece ser efectiva e em tolerada em doentes com depressão resistente à farmacoterapia.

6. Conclusão

Tem emergido um novo debate na comunidade científica psiquiátrica sobre a existência e natureza da Depressão Bipolar enquanto independente e distinta da Depressão Unipolar ou pertencente ao mesmo espectro.

De facto, a investigação científica da vulnerabilidade genética e da actividade dos neurotransmissores, sugerem grandes semelhanças entre a Depressão Unipolar e Bipolar e algumas diferenças da Mania. Também os antecedentes psicossociais, como eventos negativos, baixo apoio social predispõem a ambas as depressões. Ainda, a presença de um número significativo de episódios de mania/hipomania em doentes diagnosticados com Depressão Unipolar recorrente parece também desafiar a dicotomia actual unipolar/bipolar.

Dadas todas estas correlações, não surpreende que a abordagem psicoterapêutica para a Depressão Unipolar seja aplicável também à Depressão Bipolar. Ainda, no que concerne ao tratamento, deve ser realçado que a existência de Mania influencia claramente a farmacoterapia da Depressão Bipolar. Mesmo assim, os antidepressivos são também efectivos nesta depressão quando utilizados em combinação com um estabilizador do humor.

Assim, surge a hipótese de que a Depressão Bipolar e a Mania sejam classificados como distúrbios separados podendo, contudo, e na maioria dos casos, observar-se uma manifestação concomitante no mesmo indivíduo. A existência de indivíduos que apresentam Mania sem necessariamente terem Episódios de Depressão Major corrobora esta teoria. McGuffin sugere mesmo que as influências genéticas para a mania e para a depressão são separadas mas correlacionadas.

De referir ainda que, algumas diferenças encontradas entre a Depressão Unipolar e a Depressão Bipolar podem não significar uma verdadeira distinção per se, mas sim diferenças atribuídas à manifestação da Mania.

É necessária mais investigação para testar a proximidade de ambas as depressões e, essencialmente, na distinção entre mania e depressão como processos patológicos separados.

Bibliografia

Altshuler LL, Curran JG, Hauser P, Mintz J, Denicoff K, Post R. (1995). T2 hyperintensities in bipolar disorder: Magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1139–1144.

Akiskal HS (1983). Bipolar outcome in the course of depressive illness: Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *Journal of Affective Disorders*, 5, 115–128.

Ashworth CM, Blackburn IM, McPherson FM. (1982). The performance of depressed and manic patients on some repertory grid measures: A cross-sectional study. *British Journal of Medical Psychology*, 55, 247–255.

Blackburn IM, Eunson KM, Bishop S. (1986). A 2-year naturalistic follow-up of depressed patients treated with cognitive therapy, pharmacotherapy and a combination of both. *J Affect Disord*, 10, 67-75.

Bonetto GG, Garbini M, Vieta E. (2007) Bipolar depression: What are we doing? *Journal of Affective Disorders*, 98, 169–171.

Bowden CL (2005) A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders* 84, 117– 125.

Buchsbaum MS, Someya T, Wu JC, Tang CY, Bunney WE (1997). Neuroimaging bipolar illness with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Psychiatric Annals*, 27, 489–495.

Chellappa LS, Schroder S, Cajochen C (2009). Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: Is there a link? *Sleep Medicine*, 10, 505–514.

Colom F, Vieta E, Martinez-Aram A. (2003). A Randomized Trial on the Efficacy of Group Psychoeducation in the Prophylaxis of Recurrences in Bipolar Patients Whose Disease is in Remission. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 402- 407.

Cuellar AK, Johnson SL, Winters R. (2005). Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clinical Psychology Review* 25, 307–339.

Dorz S, Borgherini G, Conforti D, Scarso C, Magni G. (2003). Depression in inpatients: Bipolar vs. unipolar. *Psychological Reports*, 92, 1031–1039.

Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386, 824–827

Drevets WC (1999). Advancing from the ventral striatum to the extended amygdala: Implications for neuropsychiatry and drug use: In honor of Lennart Heimer.

Druss BG, Rask K, Katon W. (2008). Major depression, depression treatment and quality of primary medical care. *General Hospital Psychiatry*, 30, 20–25.

Emilien G, Septien L, Brisard C, Corruble E, Bourin M. (2007) Bipolar disorder: How far are we from a rigorous definition and effective management? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31, 975–996.

Evans MD, Hollon SD, DeRubeis RJ, Piasecki JM, Grove WM, et al. (1992) Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry*, 49, 802-8.

Fava GA; Bartolucci G; Rafanelli C; MAngelli L. (2001) Cognitive-Behavioral Management of Patients with Bipolar Disorder who Relapsed while on Lithium Prophylaxis. *Clin Psychiatry* 62, 556-559.

Frank E, Swartz H, Maliinger A, et al. (1999). Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder Effects of Changing Treatment Modality. *J Abnorm Psychol*, 108, 579-587.

Frank E, Hiastala S, Ritenour A, et al. (1997) Inducing Lifestyle Regularity in Recovering Bipolar Disorder Patients: Results from the Maintenance Therapies in Bipolar Disorder Protocol. *Biol Psychiatry*, 41, 1165-1173.

Fountoulakis KN, Grunze H. (2008). Treatment of bipolar depression: An update. *Journal of Affective Disorders*, 109, 21–34.

Furukawa TA, Konno W, Morinobu S, Harai H, Kitamura T, Takahashi K (2000). Course and outcome of depressive episodes: Comparison between bipolar, unipolar and subthreshold depression. *Psychiatry Research*, (2008) 18, 535–549

Goodwin, GM, Andersonb I, Arango C, Bowdend CL, et al. (2008) ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *European Neuropsychopharmacology*, 96, 211–220.

Grossman F, Potter WF. (1999). Catecholamines in depression: a cumulative study of urinary norepinephrine and its major metabolites in unipolar and bipolar depressed patients versus healthy volunteers at the NIMH. *Psychiatry Research*, 87, 21-27.

Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology*, 151, 737–748.

Holtzheimer P, Nemeroff CB. (2006) Advances in the Treatment of Depression. *The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 3, 42-56.

Hirschfeld RMA, Cross CK (1982). Epidemiology of affective categories. *Archives of General Psychiatry*, 39, 35–46.

Isometsa E, Heikinen M, Henriksson M, Aro H, Lonnquist J. (1995). Recent life events and completed suicide in bipolar affective disorder: A comparison with major depressive suicides. *Journal of Affective Disorders*, 33, 99–106.

Janowsky DS, Mørter S, Hong L, Howe L, (1999). Myers Briggs Type Indicator and Tridimensional Personality Questionnaire differences between bipolar patients and unipolar depressed patients. *Bipolar Disorders*. 2, 98–108.

Johnson SL, Roberts JR (1995). Life events and bipolar disorder: Implications from biological theories. *Psychological Bulletin*, 117, 434–449.

Johnson SL, Winett C, Meyer B, Greenhouse W, Miller I (1999). Social support and the course of bipolar disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 558–566

Johnson SL, Fulford D. (2009). Preventing Mania: A Preliminary Examination of the GOALS Program. *Behavior Therapy*, 40, 103–113.

Karkowski LM, Kendler KS (1997). An examination of the genetic relationship between bipolar and unipolar illness in an epidemiological sample. *Psychiatric Genetics*, 7, 159–163.

Kelsoe JR (2003). Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. *Journal of Affective Disorders*, 73, 183–197.

Lafer B, Soares MBM. (2005) The Treatment of Bipolar Depression. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 32, 49-55.

Leibenluft E (2000). Women and bipolar disorder: An update. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 64, 5–17.

Luyten P, Blatt S, Van Houdenhove B, Corveleyn J (2006). Depression research and treatment: Are we skating to where the puck is going to be? *Clinical Psychology Review*, 26, 985–999.

Loeb FF, Loeb LR (1987). Psychoanalytic Observations on the Effect of Lithium on Manic Attacks. *J Am Psychoanal Assoc*, 35, 877-902.

Malhi GS, Adams D, Porter R, Wignall A, Lampe L, O'Connor N (2009). Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119, 8-26.

Mansell W, Colom F, Scott J. (2005) The nature and treatment of depression in bipolar disorder: A review and implications for future psychological investigation. *Clinical Psychology Review*, 25, 1076–1100.

McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 60, 497–502.

Medda P, Perugi G, Zanella S, Ciuffa M, Cassano GB. (2009) Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*.

Monreal JA, Duval F, Mokrani MC, Pinault G, Macher JP. (2005) Exploration de la fonction dopaminergique dans les dépressions bipolaires et unipolaires. *Annales Médico Psychologiques*, 163, 399–404.

Naranjo CA, Tremblay LK, Busto EU. (2001) The role of the brain reward system in depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol and Psychiat.*, 25, 781-823.

Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. (2007) Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry*, 62, 1217–1227.

Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D. (1985). The longitudinal course of recurrent affective illness: Life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 71, 1–34

Savitz J, Drevets WC, (2009) Bipolar and major depressive disorder: Neuroimaging the developmental-degenerative divide, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33, 699–771.

Scott J, Garland A, Morhead SA. (2001) Pilot Study of Cognitive Therapy for Bipolar Disorders. *Psychol Med*, 31, 459- 467.

Sedler M (1983). Falret's Discovery: the Origin of the Concept of Bipolar Affective Illness. *American Journ Psychiatry*, 140, 1127-1133.

Sheline YI, Mittler BL, Mintun BA. (2002) The hippocampus and depression. *Eur Psychiatry*, 17, 300-5

Solomon DA, Leon AC, Coryell W, Mueller TI, Posternak MA (2003). Unipolar mania: A 20-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 160, 2049–2050.

Suzuki K, Kusumi I, Sasaki Y, Koyama T. (2001). Serotonin-induced platelet intracellular calcium mobilization I various psychiatric disorders: Is it specific to bipolar disorder? *Journal of Affective Disorders*, 64, 291–296.

Thase ME et Denko T. (2008) Pharmacotherapy of Mood Disorders. *The Annual Review of Clinical Psychology*. 4, 53–91.

Videbech P (2000). PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: A critical review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 11–20.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Fravelli C, Greenwald S, Hwu HG. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 276, 293–299.

Yucela K, McKinnona M, Chahala R, Taylora V, Macdonalda K, et al. (2009). Increased subgenual prefrontal cortex size in remitted patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 173, 71–76.

Zaretsky AE, Segal ZV, Gemar M. (1999). Cognitive Therapy for Bipolar Depression: a Pilot Study. *Can J Psychiatry* 44: 491-494.

American Psychiatric Association. (2006) *DSM-IV: Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais*. 4ª edição, pag 345-428. Climepsi Editores

American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). Am J Psychiatry 2000; 157:1–45

American Psychiatric Association: Guideline Watch for the treatment of patients with major depressive disorder. Am J Psychiatry 2005

Bennett P (2002) Introdução Clínica à Psicologia da Saúde. Climepsi Editores

Colom F e Reinares M (2006) Psicoeducación en el Transtorno Bipolar. Bypass ediciones

Gilaberte I (2004) Nuevas perspectivas en la Depresión. Aula Medica Ediciones.