

Transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de humor bipolar

Posttraumatic stress disorder and bipolar mood disorder

Rodrigo Machado Vieira^a e Gabriel J C Gauer^b

^aPrograma de Transtorno de Humor Bipolar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-UFRGS. Porto Alegre, RS, Brasil. ^bDepartamento de Psiquiatria e Medicina Legal e do Programa de Mestrado em Ciências Criminais da PUCRS, RS, Brasil

Resumo O Transtorno Bipolar (THB) não é somente uma condição endógena. Severos eventos negativos durante a vida influenciam o desenvolvimento do primeiro episódio e alteram o curso do THB durante a vida. O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é uma severa e incapacitante doença mental que afeta uma significativa parcela da população, em algum momento de suas vidas. A presença concomitante de TEPT e THB parece mais frequente que anteriormente sugerido, e pacientes psicóticos com história de trauma tem sintomas mais severos e maior tendência a abusar de substância psicoativas ilícitas. Pensamentos intrusivos e pesadelos ocorrem com frequência nos pacientes com TEPT e têm sido associados aos transtornos de humor. O tratamento farmacológico dessa comorbidade ainda está relacionado a estudo empíricos ou não-controlados. Neste artigo, são revisados aspectos atuais relacionados a essa comorbidade e enfatizados aspectos referentes à epidemiologia, etiologia, curso e tratamento farmacológico da comorbidade entre TEPT e THB. Especialmente, este estudo enfatiza a importância de avaliar sistematicamente a história de trauma em pacientes com THB.

Descritores Transtorno de estresse pós-traumático. Transtorno de humor bipolar. Comorbidade. Tratamento farmacológico. Diagnóstico. Neurobiologia.

Abstract *Bipolar disorder (BD) is not only an endogenous condition. Severe negative life events have been shown to influence the development of the first episode and lifetime course of BD. Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a severe and incapacitating mental condition that affect a significant proportion of the general population at some time in their lives. The concomitant presence of BD and PTSD has been shown to be more frequent than previously suggested and psychotic patients with trauma histories have a tendency to present more severe symptoms and are more prone to present substance use disorders. Trauma-related intrusive memories and nightmares of PTSD have been associated with mood changes. Also, kindling and behavioral sensitization have been proposed to explain the etiology and course of both disorders. Pharmacological approaches for this comorbidity are still based on empirical or not controlled approaches. In this article, we critically review the current literature regarding this co morbid condition, and highlight some aspects related to epidemiology, etiology, course and pharmacological treatment of both disorders. Overall, our review emphasizes the importance of systematically evaluate trauma histories in patients with BD.*

Keywords *Posttraumatic stress disorder. Bipolar disorder. Comorbidity. Pharmacological treatment. Diagnostics. Neurobiology.*

Introdução

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) tem sido descrito há mais de 100 anos atrás, porém sua categorização como entidade diagnóstica ocorreu somente em 1980 na 3ª. Edição da DSM. O TEPT tem por definição diagnóstica a ocorrência de um grave estresse traumático como fator etiológico

desencadeante, sendo que após a exposição a esse evento traumático inicia-se uma série variável de sintomas característicos e perturbações de natureza psicológicas, sociais e biológicas.

O TEPT é classificado dentro dos transtornos de ansiedade e seus sintomas resultantes incluem: revivência persistente do evento traumático, evitação continuada dos estímulos, vi-

vências associados ao trauma, embotamento da responsividade geral e ansiedade aumentada. É necessário que o quadro sintomático esteja presente por mais de um mês e que cause sofrimento e prejuízo no funcionamento de áreas importantes da vida da pessoa acometida.

Estudos epidemiológicos recentes indicam que o TEPT afeta aproximadamente 15% a 24% dos indivíduos expostos a eventos traumáticos. São considerados fatores de risco para o desenvolvimento de TEPT, a exposição a situações traumáticas prévias como abusos, ser do sexo feminino (proporção 2:1 a prevalência mulheres-homens), ter história pessoal e familiar de outros transtornos mentais, bem como separações precoces e eventos traumáticos na infância. O entendimento do TEPT aumentou substancialmente através do atendimento aos sobreviventes de guerras. Estudos com indivíduos em situação de risco apresentaram resultados variáveis, sendo que as prevalências maiores foram encontradas entre sobreviventes de estupro, cativo, combates militares, confinamento ou genocídio com motivações políticas ou étnicas (entre um terço e mais da metade dos expostos).³ Os indivíduos com esse transtorno apresentam risco aumentado para apresentarem comorbidade com transtorno do pânico (TP), agorafobia, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), fobia social (FS), depressão maior (DM), transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e transtorno do humor bipolar (THB). Esses transtornos podem preceder, seguir ou surgir concomitantemente ao início do TEPT.

O THB é uma doença severa, freqüente e associada com alta morbidade. A prevalência da doença varia entre 1,3% a 1,6% na população geral, com prevalência igual entre homens e mulheres. As manifestações da doença são diversas, oscilando entre casos leves até formas severas de mania e depressão. Devido ao alto índice de suicídio e recaídas, o tratamento farmacológico continuado é indicado nesta patologia. Embora eventos de vida negativos pareçam influenciar as recaídas no THB, poucos trabalhos têm estudado a relação de eventos de vida e recaídas no THB. Também, ainda que os sintomas de ansiedade, bem como os transtornos de ansiedade, tais como o TEPT, ocorram freqüentemente em pacientes com THB, a significância clínica e fisiopatológica dessa comorbidade não está bem elucidada. Porém, sabe-se que pacientes com história de trauma tendem a apresentar sintomas mais severos, são mais propensos a fazer uso de substâncias psicoativas e tendem a apresentar maior número de hospitalizações.⁵ Devido a evitação de relacionamentos interpessoais, pacientes com o trauma tendem a apresentar maior isolamento e maior perda do suporte social, aumentando a tendência a recaídas em pacientes com quadros psiquiátricos graves.⁶

Comorbidade entre TEPT e THB: aspectos epidemiológicos

Em relação a comorbidade com THB, os dados do *National Comorbidity Survey* demonstraram que a prevalência de TEPT ao longo da vida foi de 38,8% em indivíduos com THB do tipo I. Esses achados têm sido replicados em estudos clínicos.⁷ Mueser et al⁶ (1998), avaliando a prevalência de TEPT em 275 pacientes psiquiátricos (THB e esquizofrenia), encontrou taxa

de 43% de comorbidade com TEPT, apesar do dado que somente 3% destes pacientes apresentavam o diagnóstico descrito no prontuário. Além disso, 98% dos pacientes nesse grupo descreveram ao menos um evento traumático de grande relevância no curso de suas vidas. Neria et al⁸ (2002), em estudo que avaliava a prevalência de TEPT em 426 pacientes com primeira internação por quadro psicótico agudo, encontraram 68,5% de prevalência de exposição a trauma, sendo mais comum em indivíduos do sexo feminino, com abuso de substâncias psicoativas e com história de vitimização infantil. Da mesma forma, estudos indicam que entre 34% e 53% de pacientes com quadros psiquiátricos e psicóticos apresentam história prévia de abuso físico ou sexual,⁹ sendo que estas taxas excedem os níveis apresentados na população em geral.⁷ Corroborando esses achados, Johnson & Miller¹⁰ (1997), em estudo prospectivo realizado durante um ano, descrevem que indivíduos com graves situações negativas ou estresses severos levam cerca de três vezes mais tempo para apresentarem melhora clínica dos sintomas, quando comparados com aqueles que não apresentavam esses eventos negativos. Outro dado interessante do estudo, é a conclusão que o impacto desses eventos de vida não se relaciona à aderência ao tratamento farmacológico.

Fatores de vida relacionados ao estresse têm demonstrado influenciar o curso de inúmeras doenças com base biológica causal. No THB, o estresse apresenta influência no ritmo circadiano¹¹ e na interação social, através da modulação de vias dopaminérgicas.¹² Inserido no modelo biológico dessa comorbidade, tem sido proposto que nos modelos de *kindling* e *behavioral sensitization* de transtorno de humor recorrente,¹³ o primeiro episódio no THB – independente de ser maníaco ou depressivo – está mais fortemente relacionado com estressores psicossociais, quando comparado a episódios futuros no curso do transtorno de humor.¹⁴ De acordo com Hammen & Gitlin¹⁴ (1997), os episódios de humor em pacientes com THB tipo I apresentam associação significativa entre graves traumas anteriores ao surgimento do primeiro episódio, com níveis aumentados de estresse total, quando comparados aos pacientes que não apresentaram recaídas. Ainda que possa explicar o início e o curso da doença, esse modelo proposto por Post não tem sido amplamente aceito no meio científico para o estudo prospectivo dessa correlação e tem sido questionado em trabalhos que avaliam o curso e epidemiologia dessa comorbidade.

Correlações neurobiológicas entre TEPT e THB

Pesquisas recentes têm evidenciado que situações traumáticas, de ameaça e medo ativam alterações biológicas no organismo que visam preparar o indivíduo para o enfrentamento desta situação de “ameaça”. Além disso, as implicações clínicas dos achados neurobiológicos podem contribuir na busca de respostas para a seguinte questão: por que algumas pessoas submetidas ao mesmo tipo de evento traumático desenvolvem TEPT, enquanto outras não? Os sintomas de TEPT têm sido atribuídos ao que se denomina “cascata de respostas biológicas e psicológicas”, resultantes da ativação de sis-

temas cerebrais de respostas neuroquímicas perante ameaças diversas.

Parece haver uma predisposição biológica individual que facilitaria o surgimento ou a cronicidade dos sintomas da doença. A amígdala é descrita como a primeira área do cérebro a estimular as respostas neurobiológicas frente ao medo e ameaças da integridade do indivíduo. Essa predisposição ao estresse também envolveria respostas neuroendócrinas, do sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático, bem como alterações do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA).¹⁵ Algumas dessas alterações encontradas no TEPT são semelhantes às alterações que ocorrem no THB. Para exemplificar a correlação biológica entre TEPT e THB, descreve-se, a seguir, os mecanismos comuns às duas patologias, relacionados a alguns sistemas de neurotransmissão.

Sistema noradrenérgico

Vários estudos têm demonstrado um aumento da atividade noradrenérgica na mania e em transtornos de ansiedade como o TP e TEPT.¹⁶ No THB, a atividade noradrenérgica apresenta-se maior na mania do que na depressão.¹⁷ Além disso, estudos mostram que pacientes maníacos agudos não medicados apresentam elevação nas concentrações de noradrenalina no líquido céfalo raquidiano (LCR) e de seus metabólitos na urina.^{18,19} Estudos pós-morte sugerem que a elevação da atividade noradrenérgica pode estar subjacente em todas as fases do THB, e não somente na mania.²⁰ Uma hiperatividade noradrenérgica crônica também é associada ao TP e TEPT.^{21,22} No TEPT esse achado tem sido atribuído à diminuição no número e sensibilidade dos receptores α -2 adrenérgicos, bem como à elevação da tensão arterial e da pulsação cardíaca basal. Assim, o THB e alguns transtornos de ansiedade apresentam em comum uma hiperatividade noradrenérgica subjacente, que pode estar presente mesmo na ausência de um quadro sintomatológico completo (ex. mania e sintomas de reviviscência).

Sistema dopaminérgico

Apesar de existirem poucos estudos que correlacionem mecanismos dopaminérgicos comuns entre o THB e transtornos de ansiedade, achados descrevem um aumento da atividade dopaminérgica na mania e TEPT.^{23,24} Em relação à fase maníaca do THB, é descrito um aumento nos níveis líquidos, plasmáticos e urinários do ácido homovanílico (HVA), um metabólito da dopamina.²⁵ O aumento nos níveis urinários de dopamina parece predizer quadro de hipomania.²⁶ As anfetaminas (indutoras de mania) aumentam a liberação de dopamina²⁷ e os antipsicóticos, que antagonizam os receptores dopaminérgicos, agem como eficazes agentes antimaniacos.²⁸ Correlacionando os quadros clínicos, observa-se que pacientes com TEPT excretam grandes quantidades de dopamina urinária e essa quantidade está relacionada com a severidade dos sintomas.²⁹ Evidências adicionais do envolvimento dopaminérgico no TEPT baseiam-se em estudos que demonstram um risco aumentado para o desenvolvimento desse transtorno associado ao alelo de dopamina D2A1.³⁰

Serotonina

A neurotransmissão serotonérgica parece também estar envolvida na biologia tanto do THB, como do TEPT. O valproato tem se mostrado eficaz no tratamento de ambos. A ação psicofarmacológica do valproato de sódio é devida a sua capacidade de potencializar a função serotonérgica. Em um estudo realizado por Maes et al³¹ (1997), foi observado que o uso subcrônico (três semanas) do ácido valpróico aumentava a neurotransmissão serotonérgica central em pacientes maníacos. Também o lítio, por sua similaridade com outros elementos (sódio, potássio, cálcio e magnésio), eleva os níveis de serotonina.^{32,33} Existem relatos de uma diminuição dos níveis do metabólito da serotonina, o ácido 5-hidroxiacético (5-HIAA) em regiões cerebrais de pacientes com THB. Também uma diminuição da responsividade serotonérgica foi demonstrada em pacientes agudamente maníacos com THB.³⁴ Já em relação ao TEPT, existem estudos evidenciando que os ISRS (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina) são eficazes no tratamento deste transtorno, sugerindo o envolvimento de vias serotonérgicas na fisiopatologia do transtorno.³⁵

Tratamento farmacológico do transtorno de estresse pós-traumático com transtorno do humor bipolar

Lítio

Desde sua introdução em 1949, o lítio tem permanecido escolha para os estados de mania aguda.³⁶ A monoterapia com lítio é geralmente efetiva na mania de média ou de moderada severidade, e é mais efetiva na mania eufórica, com taxas de eficácia variando de 59% a 91%.³⁷ Apesar dessa relação entre sintomas de ansiedade e pior resposta clínica, o lítio não foi bem estudado no tratamento dos transtornos de ansiedade. Porém, um estudo aberto³⁸ e relatos de casos^{39,40} sugerem que o lítio possa ser útil no TEPT e em outros transtornos de ansiedade como TP41 e TOC.^{42,43}

Valproato

O valproato também é eficaz no tratamento da mania aguda^{44,45} e estados mistos.⁴⁶ Como os sintomas de ansiedade são encontrados com frequência nos estados mistos e também podem estar relacionados com depressão e mania, a ansiedade como manifestação clínica pode representar um preditor de resposta terapêutica positiva ao valproato e outros agentes. Em relação aos transtornos de ansiedade, dados demonstram a eficácia do valproato no TP.⁴⁷⁻⁵⁰ Além disso, vários relatos de casos⁵¹⁻⁵³ sugerem que o valproato representa um fármaco promissor no tratamento do TEPT.

Carbamazepina

Inúmeros estudos demonstram a eficácia da carbamazepina no tratamento da mania aguda.⁵⁴ Por outro lado, os dados ainda são inconsistentes com relação à eficácia dela nos transtornos de ansiedade. O efeito terapêutico da carbamazepina no TEPT é descrito em poucos estudos.^{5,5} Um aspecto a ser considerado quando a utilizar em pacientes com comorbidade entre transtornos de ansiedade e bipolar, é que ela pode reduzir os níveis plasmáticos do alprazolam.⁵⁷

Antipsicóticos

Os antipsicóticos exercem um rápido e poderoso efeito e são, freqüentemente, usados para controlar a hiperatividade e sintomas psicóticos nos estados maníacos severos.⁵⁸ A dose de haloperidol necessária para controlar sintomas maníacos pode ser reduzida pela co-administração de ácido valpróico.⁵⁹ Também os antipsicóticos atípicos, tais como a risperidona, clozapina ou olanzapina, apresentam propriedades antimaníacas com menos risco de efeito colateral extrapiramidal do que as drogas típicas.⁶⁰

Os antipsicóticos também são eventualmente utilizados nos transtornos de ansiedade. Por exemplo, Schuster et al⁶¹ (1972) descreve uma melhor resposta terapêutica contra a ansiedade, quando comparada ao diazepam, com o uso da tioridazina. Ainda que os novos antipsicóticos tenham recebido menos estudos sistemáticos nos transtornos de ansiedade que as drogas clássicas, estudos controlados sugerem que estas drogas apresentam efeito ansiolítico,⁶² apesar da olanzapina ter sido associada ao desenvolvimento de TOC em pacientes com esquizofrenia.⁶³⁻⁶⁵ Um dos mecanismos que esses fármacos apresentam é o antagonismo de receptores serotoninérgicos. Como os ISRS são eficazes na maioria dos transtornos de ansiedade, uma hipótese seria que os novos antipsicóticos exacerbariam alguns desses transtornos. Entretanto, segundo Baker et al⁶⁶ (1996), a olanzapina não aumenta a ocorrência de sintomas de TOC em pacientes com esquizofrenia.

Benzodiazepínicos

O uso concomitante de benzodiazepínicos pode ser feito no controle da inicial hiperatividade da mania aguda, especialmente o clonazepam e lorazepam, reduzindo a necessidade de antipsicóticos. São também úteis no tratamento da insônia e da ansiedade associada à mania aguda e depressão,^{67,68} como também eficazes no tratamento dos transtornos de ansiedade.⁶⁹⁻⁷¹ Esses agentes são relativamente seguros e bem tolerados quando utilizados em combinação com antipsicóticos, antidepressivos ou estabilizadores do humor (EH). Também se deve considerar que a utilização em longo prazo pode ser problemática para alguns pacientes, devido ao potencial desenvolvimento de tolerância, dependência, abstinência e toxicidade crônica.⁷²

Antidepressivos

Os antidepressivos são freqüentemente usados no tratamento dos transtornos de ansiedade^{73,74} e podem ser muito úteis no TEPT. Três ensaios controlados indicaram que os tricíclicos apresentam melhora dos sintomas clínicos, especialmente da excitabilidade e sintomas intrusivos. Os ISRS são o grupo de compostos mais avaliado para TEPT.

A sertralina foi a primeira desse grupo a ser aprovada pela *Food and Drug Administration* para ser utilizada no TEPT.⁷⁵ A dose inicial deve ser pequena, especialmente para pacientes que apresentem instabilidade autonômica. A dose deve ser aumentada gradualmente por um período de seis a doze semanas e, posteriormente, mantida por um período mínimo de 12 meses. Entretanto, o uso de antidepressivos em pacientes com

THB pode ser problemático. Esses fármacos podem piorar o curso do transtorno, induzindo a quadros de mania, hipomania, estados mistos e ciclagem rápida.

Comparativamente, o tratamento da depressão bipolar é menos estudado do que o da depressão unipolar. Infelizmente, a maior parte da literatura sobre o tratamento da depressão bipolar compreende estudos abertos e série de casos. Apenas para exemplificar alguns destes estudos, Himmelhoch et al, comparando a tranilcipromina com a imipramina no manejo da depressão bipolar ao longo de 16 semanas, descrevem maior taxa de viradas hipomaníacas/maníacas no grupo de pacientes utilizando a imipramina.⁷⁶ Assim, de acordo com este exemplo, deve-se atentar ao fato que, além da possibilidade de virada para mania e hipomania no THB, as “viradas de humor” também se relacionam ao curso dos tratamentos farmacológicos nos transtornos de ansiedade.⁷⁷⁻⁷⁹

Normas gerais de tratamento

A comorbidade entre THB e TEPT ou outros transtornos de ansiedade é uma questão clínica importante, que afeta um grande número de pacientes. Um diagnóstico preciso é um aspecto muito importante na abordagem dos pacientes. Deve-se, sobretudo, sempre investigar a presença de quaisquer transtornos de ansiedade em pacientes com THB e vice-versa. A suspeita de comorbidade parece ser mais prevalente em pacientes refratários ao tratamento, que apresentam diversos transtornos de ansiedade ou uso de álcool e outras drogas. No tratamento de pacientes com comorbidade entre THB e transtornos de ansiedade, deve-se optar inicialmente pelo uso ou manutenção de um EH, mesmo que ainda não existam estudos que clarifiquem a utilidade do uso de EH nos transtornos de ansiedade. O uso de antidepressivos previamente a estabilização do humor podem levar à piora dos sintomas de ansiedade e humor, devido à exacerbação do transtorno bipolar. Além disso, ainda não existem estudos controlados que comparem a efetividade de diferentes EH em pacientes bipolares com e sem comorbidade de transtornos de ansiedade, não existindo assim dados suficientes para saber qual o melhor EH a ser utilizado em pacientes bipolares com transtornos de ansiedade. Todavia, alguns conceitos para abordagem farmacológica têm sido propostos.

Com relação ao TEPT, dados sugerem que três EH possam ser efetivos (Tabela). O lítio parece ser a melhor opção para pacientes com TEPT e THB clássico, que apresentem mania eufórica. Já o valproato e a carbamazepina são opções no TEPT com THB misto ou cicladador rápido. Os antipsicóticos atípicos apresentam efeito estabilizador do humor, bem como eficácia como ansiolítico e antidepressivo na esquizofrenia. Assim, eventualmente os atípicos podem ser uma alternativa útil, ou como tratamento adjuntivo no THB com TEPT, que não respondem aos EH. Se o uso de antidepressivos for necessário nesses pacientes, deve-se alcançar uma adequada estabilização do humor antes de iniciar o uso, observando também possíveis mudanças de humor e exacerbação ansiosa. Os benzodiazepínicos podem ser úteis para tratar os sintomas de ansiedade e controlar sintomas agudos de mania. Po-

Tabela - Uso de estabilizadores do humor em TEPT (Freeman et al, 2002).

Psicofármaco	Dados da Investigação		Resultados
Litio	Estudo Aberto		
	Van der Kolk, 1983	(N=14)	Positivo
	Relato de casos		
	Kitchner e Greenstein, 1985	(N=5)	Positivo
	Foster et al, 1995	(N=2)	Positivo
Valproato	Estudo Aberto		
	Fesler, 1991	(N=16)	Positivo
	Relato de casos		
	Szymanski and Olympia, 1991	(N=2)	Positivo
	Berigan e Holzgang, 1995	(N=1)	Positivo
	Brodsky et al, 1990	(N=2)	Positivo
Carbamazepina	Estudo Aberto		
	Brodsky et al, 1990	(N=7)	Positivo
	Lipper, 1988	(N=10)	Positivo
	Stewart e Bartucci, 1986	(N=1)	Positivo

rém, o alprazolam deve ser evitado pela possibilidade de induzir sintomas maníacos.

Conclusões

Inúmeras descrições clínico-teóricas sugerem que eventos traumáticos de vida apresentam um papel fundamental no início e curso dos episódios de humor no THB. Porém, com exceção dos estudos que associam a influência da aderência ao tratamento e ao risco de recaída no THB, outros achados sobre parâmetros alternativos de avaliação dessa comorbidade ainda são inconsistentes.

O curso prévio da doença e a história familiar parecem ser pontos alternativos importantes relacionados a esse aspecto. Adicionalmente, os modelos biológicos propostos para o estu-

do do THB têm incorporado pouco o papel de fatores psicossociais e eventos traumáticos de vida no curso e prognóstico da doença. Devido a isso, a identificação de situações de estresse graves, ligadas ao surgimento de sintomas, e os mecanismos biológicos envolvidos nessa correlação, podem auxiliar no estudo futuro da comorbidade entre TEPT e THB.

Sobretudo, com relação à avaliação epidemiológica da comorbidade, pode-se concluir que a maioria dos estudos de trauma em populações psiquiátricas específicas apresenta foco limitado aos tipos específicos de exposição a eventos traumáticos e sua prevalência. Outro aspecto que pode comprometer a real avaliação dos resultados é que os dados obtidos nesses estudos foram realizados retrospectivamente, na maioria das vezes através de consulta em prontuários, o que pode comprometer a sua validade. Com isso, a perspectiva de realização de estudos longitudinais que utilizem a aplicação de escalas quantitativas parece um aspecto promissor para futuros estudos que busquem avaliar a relação de THB e TEPT. Também devem controlar de forma convincente, se o evento traumático ou estresse grave precedeu o início da doença, ou se já foi consequência da manifestação de sintomas do humor que levam ao estresse e trauma, objetivando avaliar a real relação temporal entre o episódio de humor e o grave estresse.

Finalmente, novos estudos farmacológicos nos quadros de THB devem avaliar a presença e quantificar a remissão de sintomas do “cluster ansiedade”, antes e depois do uso de determinado fármaco. A identificação de situações traumáticas prévias que possam estar relacionadas com a manifestação dos sintomas no presente poderá facilitar o diagnóstico e o tratamento dessa comorbidade potencialmente muito importante e ainda tão pouco estudada.

Referencias

- American Psychiatric Association. Task force on nomenclature and statistics; diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd. ed. Revised. Washington (DC): American Psychiatric Association (APA); 1987.
- Breslau, N. The Epidemiology of posttraumatic stress disorder: what is the extend of the problem? *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 17):16-22.
- Associação Americana de Psiquiatria. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV). 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995. p. 375-423.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [text revision]. 4th ed. Washington (DC): APA; 2000. p. 429-84.
- Briere, J, Woo R, McRae B, Foltz J, Sitzman R. Lifetime victimization history, demographics, and clinical status in female psychiatric emergency room patients. *J Nerv Mental Dis* 1997;185:95-101.
- Mueser KT, Trumbetta SL, Rosenberg SD et al. Trauma and post-traumatic stress disorder in severe mental illness. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:492-9.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
- Neria Y, Bromet E, Sievers S, Lavelle J, Fochtmann L. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in psychosis: findings from a first-admission cohort. *J Consult Clin Psychology* 2002;70:246-51.
- Ross CA, Anderson G, Clark P. Childhood abuse and the positive symptoms of schizophrenia. *Hosp Commun Psychiatry* 1994;45:489-91.
- Johnson S, Miller I. Negative life events and time to recovery from episodes of bipolar disorder. *J Abnormal Psychology* 1997;106:449-57.
- Ehters CL, Frank E, Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms: a unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:948-52.
- Depue RA, Iacano WG. Neurobehavioral aspects of affective disorders. *Ann Rev Psychology* 1989;40:457-92.

13. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:999-1010.
14. Hammen C, Gitlin M. Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder. *Am J Psychiatry* 1997;856-7.
15. Yehuda R, Davidson J. Posttraumatic stress disorder: clinician manual. Singapore: Science Press; 2000.
16. Kosten TR, Mason JW, Giller EL et al. Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1987;12:13-20.
17. Shopsin B, Wilk S, Gershon S, Davis K, Shul M. Cerebrospinal fluid MHPG: an assessment of norepinephrine metabolism in affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1971;28:230-3.
18. Post RM, Rubinow DR, Uhde TW et al. Dysphoric mania: clinical and biological correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:353-8.
19. Bunney Jr WE, Murphy DL, Goodwing FK, Borge GF. The switch process from depression to mania: relationship to drugs which alter brain amines. *Lancet* 1970;1:1027.
20. Young LT, Warsh JJ, Kish SJ et al. Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1994;35:121-7.
21. Perry BD, Giller Jr EL, Southwick SM. Altered plasma μ -2 adrenergic binding sites in post-traumatic stress disorder (letter). *Am J Psychiatry* 1987;144:1511-2.
22. Hoehn-Saric R, McLeod DR. Somatic manifestations of normal and pathological anxiety. In: Hoehn-Saric R, McLeod DR, eds. *Biology of anxiety disorders: recent developments*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1993. p. 177-222.
23. Azorin JM, Papeschi G, Valli M et al. Plasma 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol in manic patients: relationships with clinical variables. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:14-8.
24. Pichot W, Anseau M, Gonzalez Moreno A et al. Dopaminergic function in panic disorder: comparison with major and minor depression. *Biol Psychiatry* 1992;32:1004-11.
25. Potter WZ, Rudorfer MV, Goodwin FK. Biological findings in bipolar disorders. *Am Psychiatr Assoc Ann Rev* 1987;6:32-60.
26. Joyce PR, Fergusson DM, Woollard G et al. Urinary catecholamines and plasma hormones predict mood state in rapid cycling bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 1995;33:233-43.
27. Dunigan CD, Shamoo AE. Li⁺ stimulates ATP-regulated dopamine uptake in PC12 cells. *Neuroscience* 1995;65:1-4.
28. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999;156:702-9.
29. Yehuda R, Southwick S, Giller EL et al. Urinary catecholamine excretion and severity of PTSD symptoms in Vietnam combat veterans. *J Nerv Ment Dis* 1992;180:321-5.
30. Comings DE, Muhleman D, Gysin R. Dopamine D2 receptor (DRD2) gene and susceptibility to post-traumatic stress disorder: a study and replication. *Biol Psychiatry* 1996;40:368-72.
31. Maes M, Calabrese J, Jayatilake K, Meltzer HY. Effects of subchronic treatment with valproate on 1-5 HTP-induced cortisol responses in mania: evidence for increased central serotonergic neurotransmission. *Psychiatr Res* 1997;71:67-76.
32. Cordioli AV. *Psicofármacos: consulta rápida*. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000.
33. Guimarães FS. Medicamentos antidepressivos e estabilizadores do humor. In: Graeff FG, Guimarães FS, eds. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 93-122.
34. Thakore JN, O'Keane V, Dinan TG. D-fenfluramine-induced prolactin responses in acute mania: evidence for serotonergic subsensitivity. *Am J Psychiatry* 1996;153:1460-3.
35. Connor KM, Sutherland SM, Tupler LA et al. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 1999;175:17-22.
36. Licht RW. Drug treatment of mania: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:387-97.
37. Gershon S, Soares JC. Current therapeutic profile of lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(1):16-20.
38. Van der Kolk BA. Psychopharmacologic issues in post-traumatic stress disorder. *Hosp Comm Psychiatry* 1983;34:683-91.
39. Kitchner I, Greenstein R. Low dose lithium carbonate in the treatment of post-traumatic stress disorder: brief communication. *Military Med* 1985;150:378-81.
40. Foster PL, Schoenfeld FB, Marmar CR, Lang AJ. Lithium for irritability in post-traumatic stress disorder. *J Traumatic Stress* 1995;8:143-9.
41. Feder R. Lithium augmentation of clomipramine. *J Clin Psychiatry* 1988;49:458.
42. Golden RN, Morris JE, Sack DA. Combined lithium-tricyclic treatment of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1988;23:181-5.
43. Stern TA, Jenike MA. Treatment of obsessive-compulsive disorder with lithium carbonate. *Psychosomatics* 1983;24:671-3.
44. Bowden C, Brugger A, Swann A, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994;271(12):918-24.
45. Pope Jr HG, McElroy SL, Keck Jr PE, et al. Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:62-8.
46. Swann A, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(1):37-42.
47. Baetz M, Bowen RC. Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. *Can J Psychiatry* 1998;43:73-7.
48. Keck PE, Taylor VE, Tugrul KC et al. Valproate treatment of panic disorder and lactate-induced panic attacks. *Biol Psychiatry* 1993;33:542-6.
49. Primeau F, Fontaine R, Beauclair L. Valproic acid and panic disorder. *Can J Psychiatry* 1990;35:248-50.
50. Woodman C, Noyes R. Panic disorder: treatment with valproate. *J Clin Psychiatry* 1994;55:134-6.
51. Berigan TR, Holzgang A. Valproate as an alternative in post-traumatic stress disorder: a case report. *Military Med* 1995;160:318.
52. Brodsky L, Doerman AL, Palmer LS et al. Post-traumatic stress disorder: an eclectic approach. *Int J Psychosomatics* 1990;37:89-95.
53. Szymanski HV, Olympia J. Divalproex in post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1991;148:1086-7.
54. Keck Jr PE, McElroy SL, Strakoski SM. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 6):74-81.
55. Lipper S. PTSD and carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1988;145:1322-3.
56. Stewart JT, Bartucci RJ. Post-traumatic stress disorder and partial complex seizures. *Am J Psychiatry* 1986;143:113-4.
57. Arana GW, Epstein S, Molloy M, Greenblatt DJ. Carbamazepine-induced reduction of plasma alprazolam concentrations: a clinical case report. *J Clin Psychiatry* 1988;49:448-9.
58. Gelenberg AJ, Hopkinns HS. Antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl):49-52.
59. Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *European Valproate Mania Study Group. J Clin Psychopharmacol* 2000;20:195-203.
60. Ghaemi SN, Goodwin FK. Use of atypical antipsychotic agents in bipolar and schizoaffective disorders: review of the empirical literature. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:453-61.

61. Schuster TS, Winslow WW, Keilner R. A comparison of thioridazine and diazepam in non-psychotic anxiety-depression: a pilot study. *Curr Ther Res* 1972;14:131-5.
62. Tollefson GD, Sanger TM, Beasley CM et al. A double-blind, placebo-controlled comparison of the novel antipsychotics olanzapine versus haloperidol or placebo on anxious and depressive symptoms accompanying schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;43:803-10.
63. Patel B, Tandon R. Development of obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *Am J Psychiatry* 1993;150:836.
64. Patil VJ. Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *Am J Psychiatry* 1992;149:272.
67. Steingard S, Chengappa KNR, Baker RW et al. Clozapine, obsessive symptoms, and serotonergic mechanisms. *Am J Psychiatry* 1993;150:1435.
68. Baker RW, Ames D, Umbricht DSG et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a comparison of olanzapine and placebo. *Psychopharm Bull* 1996;32:89-93.
69. Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL et al. Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1992;53:47-52.
70. Modell JG, Lenox RH, Weiner S. Inpatient clinical trial of lorazepam for the management of manic agitation. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5:109-13.
71. Pollack MH. Innovative uses of benzodiazepines in psychiatry. *Can J Psychiatry* 1993;38(Suppl 4):11-116.
72. Jefferson JW. Social phobia: a pharmacologic treatment overview. *J Clin Psychiatry* 1995;5(Suppl 5):18-24.
73. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* 1994;48:25-40.
74. Michelini S, Cassano GB, Frare F, Perugi G. Long-term use of benzodiazepines: tolerance, dependence and chemical problems in anxiety and mood disorders. *Pharmacopsychiatry* 1996;47:170-4.
75. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y et al. Consensus statement on panic disorder from the international The International Consensus Group on depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 8):47-54.
76. Davidson JR. Biological therapies for post-traumatic stress disorder: an overview. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 9):29-32.
77. Yehuda R, Marshal R, Giller EL. Psychopharmacological treatment of post-traumatic stress disorder. In: Nathan PE, Gorman JM. *A guide to treatments that work*. New York: Oxford University Press; 1998. p. 288-318.
78. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1991;148(7):910-6.
79. Himmelhoch JM. Social anxiety, hypomania and the bipolar spectrum: data, theory and clinical issues. *J Affect Disord* 1998;50:203-13.
80. Steiner W. Fluoxetine-induced mania in a patient with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1991;148:1403-4.
81. Sholomskas AJ. Mania in a panic disorder patient treated with fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1990;147:1090-1.

Correspondência: Rodrigo Machado Vieira
Centro de Pesquisas, Laboratório de Psiquiatria Experimental
Rua Ramiro Barcellos, 2350 - 90035-003 Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: rvieira@usp.br
