

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA
MESTRADO EM PSICOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM COGNIÇÃO HUMANA
GRUPO DE PESQUISA: NEUROCIÊNCIA COGNITIVA DO DESENVOLVIMENTO

LEDO DARUY FILHO

**MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E *COPING* NO CURSO DO TRANSTORNO
BIPOLAR**

Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira
Orientador

Porto Alegre

2011

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA
MESTRADO EM PSICOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM COGNIÇÃO HUMANA
GRUPO DE PESQUISA: NEUROCIÊNCIA COGNITIVA DO DESENVOLVIMENTO

LEDO DARUY FILHO

**MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E *COPING* NO CURSO DO TRANSTORNO
BIPOLAR**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Faculdade de Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Psicologia, com ênfase Cognição Humana.

Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira

Orientador

Porto Alegre

2011

**Dados Internacionais de
Catalogação na Publicação (CIP)**

D257m Daruy Filho, Ledo

Maus-tratos na infância e *coping* no curso do transtorno bipolar / Ledo Daruy Filho. – Porto Alegre, 2011.
99 f.

Diss. (Mestrado) - Faculdade Psicologia, Pós-Graduação em Psicologia, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira.

1. Transtorno Bipolar. 2. *Coping*. 3. Maus-tratos. 4. Eventos de Vida. 5. Estresse. 6. Negligência. I. Grassi-Oliveira, Rodrigo. II. Título.

Bibliotecário Responsável

Conceição Paz Duarte

CRB 10/1754

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA
MESTRADO EM PSICOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM COGNIÇÃO HUMANA
GRUPO DE PESQUISA: NEUROCIÊNCIA COGNITIVA DO DESENVOLVIMENTO

LEDO DARUY FILHO

**MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E *COPING* NO CURSO DO TRANSTORNO
BIPOLAR**

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira
Faculdade de Psicologia
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Orientador Presidente

Prof^ª. Dra. Márcia Kauer Sant'Anna
Faculdade de Medicina
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dra. Elisa Brietzke
Escola Paulista de Medicina
Universidade Federal de São Paulo

Porto Alegre

2011

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rodrigo Grassi de Oliveira, pelo convite a uma prática de pesquisa inteligente, inovadora e ética.

Aos acadêmicos de psicologia Cristiane da Silva Fabres e Bruno Kluwe Schiavon, pela competência, compromisso e amizade.

Aos colegas mestrandos, doutorandos e acadêmicos do Grupo de Pesquisa Neurociência Cognitiva do Desenvolvimento, do Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e do Núcleo de Estudos e Pesquisa em Trauma e Estresse (NEPTE).

Ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Faculdade de Psicologia da PUCRS, nas pessoas dos excelentes Professores Dr. Christian Haag Kristensen, Dra. Lilian M. Stein e Dra. Rochele Paz Fonseca.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio no financiamento desse projeto (Processo 401315/2010-0) assim como pela bolsa concedida durante todo o curso de mestrado.

À banca examinadora convidada, composta pelas colegas Dra. Elisa Brietzke e Prof. Dra. Márcia Kauer Sant'Anna.

Por fim, estendo meu agradecimento a minha família e às pessoas que estiveram ao meu lado nesses dois anos, em especial a Lucas Spanemberg, Marcos Vinícius Daruy, Maria Rita Ronchetti, Ramiro Ronchetti e Samanta Carolina Pezzi.

RESUMO

Dentro do modelo de carga alostática no Transtorno Bipolar (TB), a resposta ao estresse representa um papel de grande importância no curso da doença. Estressores psicossociais, como eventos de vida negativos e a exposição a maus-tratos durante a infância (MTI) são algumas das variáveis que, através de mecanismos neurofisiológicos e neuropsicológicos, moderam a gravidade e o deterioro do TB. Ao ser submetido a um evento estressor, o indivíduo utiliza-se de estratégias de ação para o manejo do problema. A esse fenômeno, dependente de processos cognitivos, em especial o funcionamento executivo, denominamos *coping*. O *coping* pode se apresentar focalizado no problema, onde há a tentativa de intervir diretamente sobre o estressor, tentando modificá-lo (através de resolução de problemas ou reavaliação cognitiva), ou focalizado na emoção quando, pelo contrário, o indivíduo usa apenas de esforços para a regulação do estado emocional associado ao estresse, como forma de diminuir o desconforto emocional causado pelo estressor. A exposição a formas crônicas ou graves de estresse, como MTI, está associada a prejuízos neurofuncionais vinculados principalmente a estruturas do córtex pré-frontal e amígdala, de quem o *coping* depende. O prejuízo no modo com que esses indivíduos irão lidar com os novos estressores faz crescer o seu peso alostático, promovendo impacto direto sobre o curso do TB. O objetivo dessa dissertação é responder a três questões: (a) Qual o impacto da exposição a maus-tratos durante a infância no curso do transtorno bipolar? (b) Quais são os dados recentes na pesquisa científica sobre *coping* no transtorno bipolar? (c) Qual o impacto da exposição a maus-tratos durante a infância nas estratégias e estilos de *coping* em pacientes portadores de transtorno bipolar? Para respondê-las, são apresentados três artigos científicos. O primeiro artigo apresenta uma revisão sistemática sobre o impacto dos MTI no curso do TB. A seleção dos artigos foi realizada até julho de 2010, através dos bancos de dados Medline e ISI, buscando estudos empíricos que identificassem maus-tratos na infância como uma variável preditora do curso do TB. Dos 342 estudos encontrados e analisados, 18 foram selecionados para a revisão. A síntese desses trabalhos confirma a hipótese de que o curso do transtorno se apresenta pior em indivíduos expostos a MTI. Os maus-tratos predizem um padrão de doença caracterizado por um início precoce, ciclagem rápida, recorrência, comorbidades, maior gravidade dos sintomas, pior resposta ao tratamento e maior número de internações e tentativas de

suicídio. O segundo artigo apresenta uma proposta de modelo teórico para o entendimento do *coping* no TB. Nele, o *coping* é tratado como um processo dependente de funções cognitivas, especialmente o funcionamento executivo. Anormalidades neuroanatômicas e neurofuncionais associadas com o TB podem afetar os mecanismos que estão envolvidos com uma seleção adequada de estratégias e estilos de *coping*. Como consequência, a habilidade dos indivíduos em reduzir a carga do estresse está prejudicada, aumentando a vulnerabilidade a eventos estressores e afetando negativamente o curso do TB. Por fim, o artigo empírico teve o objetivo de investigar o impacto da exposição a MTI na escolha por estilos e estratégias de *coping* de pacientes bipolares adultos. Trinta mulheres portadoras de TB tipo 1, eufímicas, foram selecionadas e tiveram suas estratégias e estilos de *coping* avaliados através, respectivamente, dos instrumentos Escala Modos de Enfrentamento de Problemas (EMEP) e Escala *Brief* COPE. A presença de MTI foi mensurada através do Questionário sobre Eventos Traumáticos na Infância (QUESI/CTQ). Os resultados desse trabalho confirmam a hipótese que eventos traumáticos acontecidos durante a infância interferem negativamente no modo em que indivíduos enfrentam situações estressoras (*coping*). Pacientes bipolares que foram submetidas a MTI, em especial negligência física e emocional e abuso físico, apresentam uma preferência pelo uso de estilos e estratégias de *coping* focados no controle emocional, mais voltados a um comportamento esquivo em relação ao estressor, portanto menos resolutivos. Em concordância com a linha teórica proposta, o uso de estilos e estratégias de *coping* associados a reavaliação cognitiva ou resolução de problemas foram menos frequentes na população submetida a maus-tratos. Conclui-se que a exposição a MTI influencia o processo de manejo do estresse nos indivíduos bipolares, sugerindo o *coping* como mais um preditor de vulnerabilidade para um pior curso da doença. Em uma hipotética e provável situação estressora no futuro, as pacientes expostas a MTI irão experiênciá-la de maneira mais negativa e deletéria, aumentando o peso alostático daquele evento. Portanto, a presente dissertação apresenta os MTI como fatores de vulnerabilidade para um curso pernicioso do TB, e como preditor da seleção de estilos e estratégias de *coping* menos adaptativas. Por fim, é fornecido o embasamento teórico apresentando o *coping* como mais uma variável moderadora do desfecho clínico do transtorno.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, *coping*, maus-tratos, eventos de vida, estresse, negligência.

ABSTRACT

Inside the model of allostatic load in Bipolar Disorder (BD), stress response represents a important role on the course of disease. Psychosocial stressors, such negative life events and childhood maltreatment (CM) are some of variables that through neurophysiological and neuropsychological mechanisms moderate BD severity and impairment. When submitted to a stressor, a person uses strategies to manage the problem. This process, dependent of cognitive processes especially executive functioning, we called coping. Coping can be problem focused, with attempt to act directly on the source of stress to change it (by problem solving or cognitive reappraisal), or emotional focused when, in a other way, person uses efforts to only regulate the emotional distress caused by stressor. Exposition to chronic or severe stress – such as CM – is associated to neurofunctional impairments linked to prefrontal cortex and amygdala, from which coping depends. Impairment in the way how this individuals will deal with new stressors will increase their allostatic load, promoting direct impact on the course of BD. The objectives of this dissertation are to answer three questions: (a) How exposure to abuse or neglect in childhood impacts the course of BD? (b) What the more recent developments regarding coping in BD? (c) What is the impact of exposure to CM in ways and styles of coping in patients with BD? To answer them, three papers are presented. The first one presents a comprehensive systematic review of the impact of the CM on the course of BD. Paper selection was performed in Medline and ISI database from March to July 2010, searching empirical papers where CM is a predictor variable on the course of BD. 342 papers were identified and screened, and 18 were selected to systematic review. The synthesis of this studies confirms the hypothesis that the disorder is worse in individuals exposed to CM. Maltreatment predict a pattern of disease characterized by early onset, rapid cycling, recurrence, comorbidities, high severity of symptoms, poor response to treatment and great number of hospitalizations and suicide attempts. The second paper presents a theoretical model for coping in BD. In this model coping emerge as a process dependent of cognitive functions, particularly executive functioning. Neuroanatomical and neuropsychological abnormalities associated with BD affect mechanisms an adequate selection of coping strategies. Thus, the ability of individuals to reduce their own stress burden is impaired, increasing vulnerability to stressful life events and negatively affecting the course of BD. The last paper provides empirical results of the impact of CM in the coping of bipolar

patients. Thirty BD type 1 euthymic women were selected and had their strategies and coping styles accessed respectively through the Brazilian versions of Ways of Coping Scale (EMEP) and Brief COPE. Presence of CM was measured by the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). The results of this study confirm the hypothesis that traumatic events occurred during childhood cause negative interference on the way that individuals cope with stressful situations. BD patients subjected to CM, especially physical and emotional neglect and physical abuse, have a preference for emotional focused coping, linked to an avoidant behavior in relation to the stressor, thus less resolute and adaptive. In agreement with our theoretical model, using adaptive coping, in particular those associated with cognitive reappraisal or problem solving, was less frequent in the group subjected to CM. Concluding, the exposure to CM influences the process underlying stress in BD, suggesting coping as another predictor of vulnerability to a worse course of illness. In a hypothetical stressful situation in the future, these patients will experience it in a more negative and deleterious pattern, increasing the allostatic load of that event. This dissertation shows CM as a vulnerability factor for a pernicious course of BD, and as a predictor of coping styles and strategies less adaptive. Finally, it provided a theoretical framework presenting coping as a moderator of BD outcome.

Keywords: Bipolar disorder, coping, childhood maltreatment, life events, stress, neglect.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE FIGURAS	13
ÁREA DE CONHECIMENTO	14
INTRODUÇÃO	15
TRANSTORNO BIPOLAR E ESTRESSE.....	15
CARGA ALOSTÁTICA E ESTRESSE NO TRANSTORNO BIPOLAR.....	17
MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E TRANSTORNO BIPOLAR	19
<i>COPING</i> E TRANSTORNO BIPOLAR.....	21
OBJETIVOS.....	23
REFERÊNCIAS	25
SEÇÃO TEÓRICA I - REVISÃO SISTEMÁTICA.....	33
METHOD.....	34
RESULTS.....	35
<i>Variables Analysis</i>	36
<i>Childhood Sexual Abuse</i>	37
<i>Childhood Emotional Abuse and Neglect</i>	38
<i>Nonspecific Childhood Abuse</i>	45
DISCUSSION.....	46
REFERENCES	49
SEÇÃO TEÓRICA II - ARTIGO TEÓRICO	55
BASIC CONCEPTS OF COPING	55
PSYCHOPHYSIOLOGICAL MODEL OF STRESS AND COPING IN BIPOLAR DISORDER	57
COPING AS A POSSIBLE TARGET FOR INTERVENTIONS IN BIPOLAR DISORDER	60
CONCLUSION	62
REFERENCES	63

SEÇÃO EMPÍRICA I	69
MÉTODO	70
<i>Coping</i>	71
<i>Maus-Tratos na Infância (MTI)</i>	72
RESULTADOS	73
<i>Dados Descritivos</i>	73
<i>Medidas de Coping: Escalas EMEP e Brief COPE</i>	75
<i>Coping e Maus-Tratos na Infância</i>	75
DISCUSSÃO	78
REFERÊNCIAS	86
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	92
REFERÊNCIAS	97
ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA PUCRS.....	101
ANEXO B - APROVAÇÃO DO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL MATERNO-INFANTIL PRESIDENTE VARGAS.....	102

LISTA DE TABELAS

SEÇÃO TEÓRICA I - REVISÃO SISTEMÁTICA

Table 1. Summary of the studies selected.....	39
Table 2. Summary of BD course measures.....	45

SEÇÃO EMPÍRICA I

Tabela 1. Dados descritivos da amostra (n=30).....	73
Tabela 2. Correlação entre fatores da escala EMEP e fatores da escala Brief COPE.....	75
Tabela 3. Análise exploratória entre <i>coping</i> e maus-tratos na infância.....	76
Tabela 4. Regressão linear: <i>coping</i> (EMEP) e história de maus-tratos na infância.....	77
Tabela 5. Regressão linear: <i>coping</i> (Brief COPE) e história de maus-tratos na infância.....	77

LISTA DE FIGURAS

INTRODUÇÃO

Figura 1. Abuso físico na infância..... 20

SEÇÃO TEÓRICA I - REVISÃO SISTEMÁTICA

Figure 1. Flow chart of systematic review..... 36

SEÇÃO TEÓRICA II - ARTIGO TEÓRICO

Figure 1. The figure shows the role of *coping* style in the model of allostatic load in BD 60

SEÇÃO EMPÍRICA I

Figura 1. Modelo de *coping* no transtorno bipolar (CPF: Córtex Pré-Frontal)..... 84

ÁREA DE CONHECIMENTO

7.07.06.00-0 Psicologia Cognitiva

7.07.07.00-6 Psicologia do Desenvolvimento Humano

4.01.04.00-1 Psiquiatria

INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) é uma doença frequentemente grave, de caráter crônico e recorrente, caracterizada por episódios de elevação patológica do humor, alternando na maioria dos indivíduos com fases de depressão (Frye, 2011; Kraepelin, 1921). O transtorno atinge de 1 a 3% da população mundial (Belmaker, 2004). O transtorno é dividido em dois tipos principais: o tipo 1 é caracterizado pela presença de, no mínimo, um episódio maníaco no curso da doença; o tipo 2, por sua vez, não apresenta em seu histórico qualquer episódio maníaco, mas obrigatoriamente a presença de, no mínimo, um episódio hipomaníaco.

O caráter crônico da doença reflete no indivíduo uma importante condição de morbidade, levando ao aumento da mortalidade geral, prejuízos cognitivos e funcionais (Kupfer, 2005). Além disso, o transtorno encontra-se fortemente associado não somente a quadros comórbidos psiquiátricos (Dell'osso et al., 2010; Mantere et al., 2010), mas também a outros quadros médicos (Jerrell, McIntyre, & Tripathi, 2010; Kemp et al., 2010; McIntyre et al., 2010). Isso caracteriza o TB como um alvo potencial de interesse científico, na pesquisa não somente de seus aspectos psicopatológicos ou terapêuticos, mas também em debates acerca de sua etiologia e prognóstico.

TRANSTORNO BIPOLAR E ESTRESSE

O estudo do impacto do estresse no curso do TB tem sido alvo de atenção da comunidade científica, em pesquisas que avaliam essa associação desde um ponto de vista psicossocial (Bender, Alloy, Sylvia, Urosevic, & Abramson, 2010; Kauer-Sant'Anna et al., 2007; Ostiguy et al., 2009; Post & Leverich, 2006), até molecular, imunológico e endocrinológico (Brietzke et al., 2009; Gatt et al., 2009; Heim & Nemeroff, 1999).

É notável que múltiplos neurotransmissores, neuropeptídeos, além de diversos componentes dos sistemas imunológico e endocrinológico estão relacionados ao estresse, através de interações neurofuncionais importantes, mediando mecanismos e circuitos que possuem relevância na regulação da recompensa, medo e comportamento social (Charney & Manji, 2004). Dentre esses componentes, destacam-se a regulação Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA), o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), e as Interleucinas 2, 4 e 6 (IL2, IL4, IL6) (Bauer, Wieck, Lopes, Teixeira, & Grassi-Oliveira, 2010; Brietzke & Kapczinski, 2008; Brietzke et al., 2009; Grassi-Oliveira et al., 2009; Kapczinski, Frey, Kauer-Sant'Anna, & Grassi-Oliveira, 2008).

A exposição a eventos estressores e condições crônicas de adversidade, em maior ou menor grau, possui um papel primário no desenvolvimento de problemas de saúde físicos e mentais (Compas, 2006). Esses estressores podem acontecer em diversos momentos da vida e maturação neuropsicológica do indivíduo. Aqueles experimentados durante a infância tem sido alvo de destaque não só por sua grande frequência (Garno, Goldberg, Ramirez, & Ritzler, 2005), mas também por seu grande impacto, explicado por ocorrer no período de maior importância para o neurodesenvolvimento do indivíduo (J. Savitz, van der Merwe, Stein, Solms, & Ramesar, 2007).

Prova disso são os diversos transtornos psiquiátricos associados com a exposição precoce a estressores: transtornos do humor (Gladstone, Parker, Wilhelm, Mitchell, & Austin, 1999; Penza, Heim, & Nemeroff, 2003; Weiss, Longhurst, & Mazure, 1999), transtornos de ansiedade (Penza et al., 2003), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (Bremner et al., 1997; Grassi-Oliveira & Stein, 2008), abuso de substâncias (Bernstein et al., 2003) e esquizofrenia (Vogel et al., 2009).

Entende-se por eventos negativos ou traumáticos durante a infância desde a vivência a conflitos familiares (separação ou morte de um dos pais) e sociais (*bullying*), até a exposição a maus-tratos, como abuso (físico, sexual ou emocional) e negligência (física e emocional) (Wright et al., 2001).

Alguns estudos têm relacionado especificamente maus-tratos na infância ao desenvolvimento de TB na vida adulta. A maioria dos resultados aponta para uma associação positiva entre eventos de vida negativos precoces e TB (Hammersley et al., 2003; Levitan et al., 1998; Mueser et al., 1998).

Grifando a estreita associação entre o TB e esse tipo de estressor, Levitan et al. (1998) demonstraram que indivíduos deprimidos bipolares possuem um histórico mais consistente de abuso físico e sexual na infância que deprimidos unipolares.

Sob a influência dessas variáveis, não é difícil admitir que o curso de uma condição psicopatológica, como os transtornos mentais, possa sofrer alguma interferência, seja ela direta ou indireta, dos diversos mecanismos envolvidos no estresse.

A dinâmica do estresse dentro do TB sugere a ele um papel de deterioro continuado, como se as experimentações negativas, nos mais diversos momentos da vida e da doença produzissem uma carga deletéria cumulativa ao organismo exposto: uma carga alostática.

CARGA ALOSTÁTICA E ESTRESSE NO TRANSTORNO BIPOLAR

Frente a uma situação física ou psicossocial adversa, o indivíduo é forçado a adaptar-se para manter sua sobrevivência. Alostase (McEwen & Lasley, 2003) é o termo utilizado para se referir aos processos de adaptação utilizados para manter a estabilidade de um organismo (sua homeostase) através de processos ativos que, quando acionados, implicam em um preço a ser pago. Quando a resposta alostática é excessiva ou ineficaz, o

organismo desenvolve uma *carga alostática*. Quando esses mecanismos adaptativos são acionados repetidamente, o organismo passa a funcionar em um *estado alostático*. Presume-se então que um estado de carga alostática sairia muito “caro” para o organismo.

O modelo de carga alostática (*allostatic load*) é uma excelente maneira de explicar o deterioro clínico durante o curso do TB (Kapczinski, Vieta, et al., 2008). Esse modelo está fundamentado no fato de que indivíduos com alta carga alostática apresentam impacto sobre todo o funcionamento do organismo, tais como altos índices de acidentes vasculares, deterioro físico e cognitivo, e mortalidade geral (Karlamañla, Singer, McEwen, Rowe, & Seeman, 2002; Karlamañla, Singer, & Seeman, 2006; Seeman, McEwen, Rowe, & Singer, 2001). No modelo da carga alostática no TB, elementos estressores, como eventos traumáticos ou negativos ao longo da vida seriam uma das principais variáveis envolvidas (Grassi-Oliveira, Ashy, & Stein, 2008). O impacto dessa carga (custo) se daria de maneira estrutural e funcional principalmente nas regiões encefálicas pré-frontais e na regulação do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) no estresse, mudando o curso e prognóstico dos indivíduos portadores de TB (Kapczinski, Vieta, et al., 2008).

De fato, vários estudos mostram que a ocorrência de eventos de vida negativos em indivíduos com TB implica em uma piora no curso e prognóstico (Kauer-Sant'Anna, et al., 2007). Esses eventos podem ser provocados ou não pelo estado de humor do paciente. Entre eles, os mais comuns são morte de pessoas próximas, comorbidades clínicas e problemas familiares (Christensen et al., 2003).

Pacientes submetidos a situações de estresse possuem um curso de doença caracterizado por episódios depressivos mais graves (Christensen et al., 2003), episódios de humor com tempo de recuperação mais prolongado (Johnson & Miller, 1997) e maior número de recaídas (Ellicott, Hammen, Gitlin, Brown, & Jamison, 1990; Hunt, Bruce-Jones, & Silverstone, 1992).

Post (2002) sugere que eventos de vida (e os próprios episódios de humor) promoveriam um estado de vulnerabilidades (por exemplo, mudanças em neurotransmissores, receptores e neuropeptídeos) que irão mediar uma reação aumentada a eventos subsequentes, resultando em novos episódios que necessitarão pouco ou nenhum estressor como agente provocador.

Assim, os pacientes podem se tornar presos a um círculo vicioso, onde o próprio transtorno gera eventos de vida que poderão, novamente, facilitar novos episódios (Christensen et al., 2003).

MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E TRANSTORNO BIPOLAR

Dentro do modelo de carga alostática, destaca-se a importância daqueles eventos de vida negativos vividos durante a infância. O produto das consequências ao indivíduo provocadas por maus-tratos durante a infância, e o resultante aumento da carga alostática podem interferir significativamente no curso da doença, como sugerido por Post e Leverich (2006), e representado através de um exemplo na **Figura 1**.

Os mecanismos envolvidos na influência dos eventos negativos ocorridos durante a infância sobre o modelo de carga alostática ainda não são completamente esclarecidos. Entretanto, sugere-se que a ocorrência de maus-tratos tenha um efeito de toxicidade sobre o processo natural de neurodesenvolvimento do indivíduo. Evidencia-se, como exemplo, alterações de mielinização neuronal (Klingberg, 2006) em indivíduos submetidos a alguma forma de abuso ou negligência durante a infância. Tal fato traduz-se em sequelas cognitivas, emocionais e comportamentais no desenvolvimento (Grassi-Oliveira, Ashy, et al., 2008; Teicher, 2000), cujo impacto envolve efeitos a curto e longo prazo, podendo estender-se até a idade adulta (Borges & Dell'aglio, 2008).

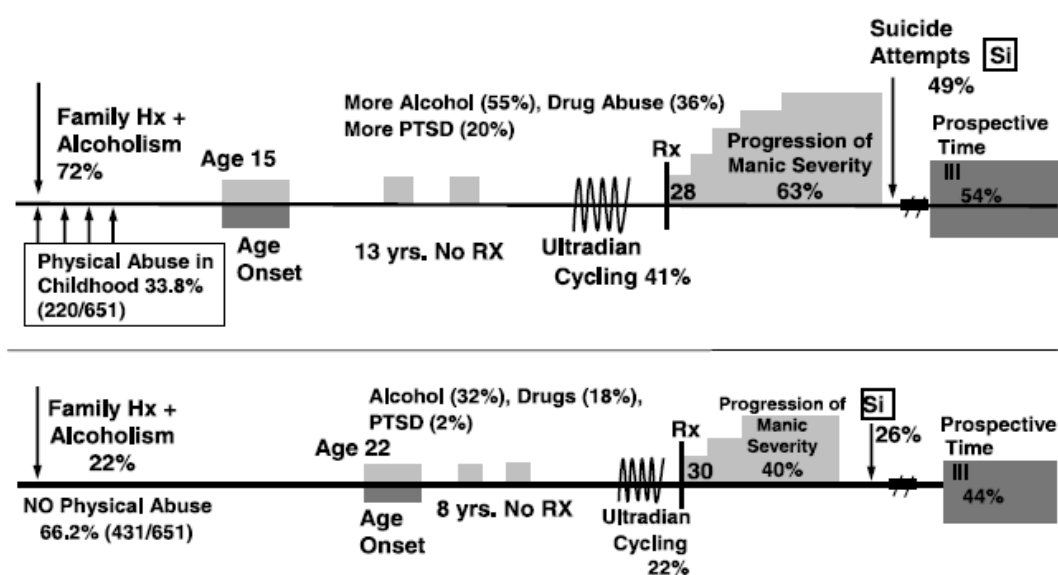


Figura 1. Abuso físico na infância: início precoce, longo tempo até o primeiro tratamento, e curso da doença mais adverso (linha superior) comparado a pacientes com TB que não foram abusados (linha inferior) (Post & Leverich, 2006)

Alguns dos prejuízos neurofuncionais conhecidos incluem memória (Grassi-Oliveira, Ashy, et al., 2008; Ritchie et al., in press), atenção e funcionamento executivo (J. B. Savitz, van der Merwe, Stein, Solms, & Ramesar, 2008). Estudos utilizando-se de recursos em neuroimagem também mostram o efeito da exposição a maus-tratos durante a infância, observando-se redução volumétrica do hipocampo (Bremner et al., 1997; Stein, Koverola, Hanna, Torchia, & McClarty, 1997; Woon & Hedges, 2008) e amígdala (Weniger, Lange, Sachsse, & Irle, 2008).

Assim, é chamada a atenção para duas variáveis, ambas relacionadas com o estresse, como contribuintes no modelo de carga alostática para o transtorno bipolar: eventos de vida negativos e maus-tratos durante a infância.

Entretanto, a exposição a eventos de vida negativos pode ser modulada de acordo com a maneira que um indivíduo lida com eles. Desta forma, um mesmo evento estressor

pode ser experimentado de maneiras diferentes por indivíduos diferentes e, por consequência, com diferentes impactos sobre eles.

COPING E TRANSTORNO BIPOLAR

Define-se *coping* como o conjunto de estratégias, cognitivas e comportamentais, utilizadas pelos indivíduos para lidar com estressores (Lazarus & Folkman, 1984). O termo “enfrentamento” é utilizado com frequência na literatura nacional como tradução de *coping*. No entanto, o conceito de *coping* é muito mais amplo do que o enfrentamento, pelo que se optou pelo uso do termo original (Grassi-Oliveira, Daruy-Filho, & Brietzke, 2008).

O construto de *coping* baseia-se no processo intencional onde o indivíduo, ao ser submetido a demandas internas ou externas que exijam alguma forma de manejo, utiliza-se de processos cognitivos, comportamentais e fisiológicos como forma de: adaptar-se, escapar ou evitar a fonte de estresse, agir nessa fonte para reduzir seus efeitos ou ajustá-la quando nem a evitação ou a confrontação são possíveis (Compas, 2006).

Dois modelos de *coping* serão apresentados nesse trabalho, por serem pertencentes ao mesmo construto teórico, porém com características próprias que os diferenciam.

O modelo de *coping* proposto por Lazarus e Folkman (1984) usa o termo *Estratégias de Coping* para se referir ao conjunto de medidas para se manejar determinado estressor. Essas estratégias podem ser focalizadas no problema ou na emoção. Quando focalizadas no problema, realizam a tentativa de intervir diretamente sobre o estressor, tentando modificá-lo, através de resolução de problemas, ou promovendo reavaliação cognitiva do evento (Carver & Connor-Smith, 2010). A busca por suporte social está incluída nessa categoria de *coping* (Carver, Scheier, & Weintraub, 1989).

As estratégias de *coping* focalizadas na emoção compreendem os esforços de regulação do estado emocional associado ao estresse, como forma de diminuir o

desconforto emocional causado pelo estressor. O indivíduo utiliza-se de estratégias como esquiva, negação, atribuição de culpa, bem como experimentar sensações somáticas e sentimentos negativos, como culpa, raiva, ruminação e pensamento fantasioso. Essas estratégias possuem um caráter menos adaptativo, pois não se focalizam na tentativa de resolução do problema, ou mesmo em esforços ativos do indivíduo para atuar sobre a fonte do estresse (Folkman, Lazarus, Gruen, & DeLongis, 1986).

O segundo modelo de *coping* visualiza os modos habituais em que os indivíduos manejam os estressores, os chamados *Estilos de Coping*. De acordo com Carver e Sheier (1994), cada indivíduo possui um *status* de *coping*, ou um conjunto definido de estratégias que são habitualmente utilizadas para lidar com eventos estressores. Diferentemente do modelo de Lazarus e Folkman (1984), que considera o *coping* como um conjunto de estratégias de enfrentamento mutáveis de acordo com o estressor, o segundo modelo apresenta o *coping* como traço.

Segundo o modelo teórico proposto pelo nosso grupo de pesquisa (Grassi-Oliveira, Daruy-Filho, et al., 2008), o *coping* estaria intimamente ligado e dependente do funcionamento cognitivo do indivíduo. Processos cognitivos, em especial o funcionamento executivo, são os mediadores de uma resposta de *coping* adequada. Assim, o esforço volitivo de regular emoções, cognições, comportamentos, respostas fisiológicas e o ambiente, ativadas por um estressor, consistiriam em uma tarefa intencional de auto-regulação. Nesse sentido cabe destacar que os mecanismos ou sistema responsável pela operação coordenada de vários processos regulatórios visando a execução de um objetivo de maneira flexível, chama-se *controle executivo* (Funahashi, 2001). As funções executivas dependem primariamente das estruturas corticais frontais, particularmente do córtex pré-frontal (Funahashi, 2001; Tanji & Hoshi, 2008). Portanto é introduzida a hipótese de que o

coping se aproximaria das funções executivas, dependentes primariamente de estruturas corticais pré-frontais.

Portanto, dentro do modelo de carga alostática para o transtorno bipolar, o *coping* atuaria como moderador e modulador do impacto do estressor sobre o organismo, com os consequentes efeitos, positivos ou deletérios, sobre o curso da doença.

Embora não seja possível generalizar qual seria a estratégia ou o estilo de *coping* mais ou menos adequado, sugere-se que o *coping* focalizado no problema demande um funcionamento cognitivo mais preservado para dar conta de sua complexidade (Silva, 2005).

Em síntese, todos os fatores que se encontram relacionados com algum prejuízo cognitivo, como maus-tratos na infância e a própria carga alostática, influenciariam diretamente no *coping* daquele indivíduo.

OBJETIVOS

A presente dissertação apresenta três questões de pesquisa, baseados no modelo de estresse no transtorno bipolar:

1. Qual o impacto da exposição a maus-tratos durante a infância no curso do transtorno bipolar?
2. Quais são os dados recentes na pesquisa científica sobre *coping* no transtorno bipolar?
3. Qual o impacto da exposição a maus-tratos durante a infância nas estratégias e estilos de *coping* em pacientes portadores de transtorno bipolar?

Para respondê-las, uma seção teórica e uma empírica serão apresentadas na forma de artigos científicos. A seção teórica será dividida em duas partes: uma revisão sistemática e um artigo teórico. Todas as investigações seguem adequadamente os

procedimentos de ética em pesquisa, sendo submetidas e aprovadas nos Comitês de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e do Hospital Materno-Infantil Presidentes Vargas (**Anexos A e B**).

A revisão sistemática da Seção Teórica I, intitulada “*Maus-tratos na Infância e Desfechos Clínicos no Transtorno Bipolar: Uma Revisão Sistemática*” (*Childhood Maltreatment and Clinical Outcomes of Bipolar Disorder: A Systematic Review*) procurou sintetizar os principais dados da literatura sobre as possíveis especificidades do curso do transtorno bipolar em indivíduos que tenham sido submetidos a alguma forma de maus-tratos. Para isso, foi realizada uma criteriosa revisão sistemática, com a maior abrangência possível, de forma a sintetizar os achados produzidos até o momento. Até o nosso conhecimento, trata-se da única revisão sistematizada que analisa a associação entre essas variáveis.

No artigo teórico da Seção Teórica II, “*Novas Perspectivas sobre Coping no Transtorno Bipolar*” (*New Perspectives Regarding Coping in Bipolar Disorder*), apresentamos o *coping* como uma variável atuante dentro do modelo do estresse no transtorno bipolar. O artigo serve como entendimento sobre o papel do *coping* no transtorno bipolar, e estabelece as bases teóricas para seu estudo na compreensão da doença.

Por fim, a Seção Empírica I, denominada “*Maus-tratos na Infância e Coping no Transtorno Bipolar*” busca a associação, através da realização de um estudo transversal, da ocorrência de maus-tratos durante a infância nas estratégias e estilos de *coping* dos adultos portadores de transtorno bipolar. Pacientes portadoras de transtorno bipolar tipo 1 foram investigadas quanto a ocorrência de maus-tratos através de instrumentos específicos. O *coping* de cada indivíduo foi investigado, em seus dois principais modelos, como forma de conhecer como eventos ocorridos na infância influenciam o manejo dos estressores.

REFERÊNCIAS

- Bauer, M. E., Wieck, A., Lopes, R. P., Teixeira, A. L., & Grassi-Oliveira, R. (2010). Interplay between neuroimmunoendocrine systems during post-traumatic stress disorder: A minireview. *Neuroimmunomodulation*, *17*(3), 192-195.
- Belmaker, R. H. (2004). Bipolar disorder. *N Engl J Med*, *351*(5), 476-486.
- Bender, R. E., Alloy, L. B., Sylvia, L. G., Urosevic, S., & Abramson, L. Y. (2010). Generation of life events in bipolar spectrum disorders: A re-examination and extension of the stress generation theory. *J Clin Psychol*, *66*(9), 907-926.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., et al. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*, *27*(2), 169-190.
- Borges, J. L., & Dell'aglio, D. D. (2008). Relações entre abuso sexual na infância, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e prejuízos cognitivos. *Psicol Estud*, *13*(2), 371-379.
- Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., et al. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse: A preliminary report. *Biol Psychiatr*, *41*(1), 23-32.
- Brietzke, E., & Kapczinski, F. (2008). TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr*, *32*(6), 1355-1361.
- Brietzke, E., Stertz, L., Fernandes, B. S., Kauer-Sant'anna, M., Mascarenhas, M., Escosteguy Vargas, A., et al. (2009). Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, *116*(3), 214-217.

- Carver, C. S., & Connor-Smith, J. (2010). Personality and coping. *Annu Rev Psychol*, *61*, 679-704.
- Carver, C. S., & Scheier, M. F. (1994). Situational coping and coping dispositions in a stressful transaction. *J Pers Soc Psychol*, *66*(1), 184-195.
- Carver, C. S., Scheier, M. F., & Weintraub, J. K. (1989). Assessing coping strategies: A theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol*, *56*(2), 267-283.
- Charney, D. S., & Manji, H. K. (2004). Life stress, genes, and depression: Multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE*, *2004*(225), re5.
- Christensen, E. M., Gjerris, A., Larsen, J. K., Bendtsen, B. B., Larsen, B. H., Rolff, H., et al. (2003). Life events and onset of a new phase in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*, *5*(5), 356-361.
- Compas, B. E. (2006). Psychobiological processes of stress and coping: Implications for resilience in children and adolescents - Comments on the papers of Romeo & McEwen and Fisher et al. *Ann N Y Acad Sci*, *1094*, 226-234.
- Dell'osso, B., Buoli, M., Bortolussi, S., Camuri, G., Vecchi, V., & Altamura, A. C. (2010). Patterns of Axis I comorbidity in relation to age in patients with Bipolar Disorder: A cross-sectional analysis. *J Affect Disord*, *130*(1-2), 318-322.
- Ellicott, A., Hammen, C., Gitlin, M., Brown, G., & Jamison, K. (1990). Life events and the course of bipolar disorder. *Am J Psychiatr*, *147*(9), 1194-1198.
- Folkman, S., Lazarus, R. S., Gruen, R. J., & DeLongis, A. (1986). Appraisal, coping, health status, and psychological symptoms. *J Pers Soc Psychol*, *50*(3), 571-579.
- Frye, M. A. (2011). Clinical practice. Bipolar disorder: A focus on depression. *N Engl J Med*, *364*(1), 51-59.

- Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res*, *39*(2), 147-165.
- Garno, J. L., Goldberg, J. F., Ramirez, P. M., & Ritzler, B. A. (2005). Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *J Br Psiquiatr*, *186*, 121-125.
- Gatt, J. M., Nemeroff, C. B., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Bryant, R. A., Schofield, P. R., et al. (2009). Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry*, *14*(7), 681-695.
- Gladstone, G., Parker, G., Wilhelm, K., Mitchell, P., & Austin, M. P. (1999). Characteristics of depressed patients who report childhood sexual abuse. *Am J Psychiatry*, *156*(3), 431-437.
- Grassi-Oliveira, R., Ashy, M., & Stein, L. M. (2008). Psychobiology of childhood maltreatment: Effects of allostatic load? *Rev Bras Psiquiatr*, *30*(1), 60-68.
- Grassi-Oliveira, R., Brietzke, E., Pezzi, J. C., Lopes, R. P., Teixeira, A. L., & Bauer, M. E. (2009). Increased soluble tumor necrosis factor-alpha receptors in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, *63*(2), 202-208.
- Grassi-Oliveira, R., Daruy-Filho, L., & Brietzke, E. (2008). Coping como função executiva. *Psico* (Porto Alegre), *39*(3), 275-281.
- Grassi-Oliveira, R., & Stein, L. M. (2008). Childhood maltreatment associated with PTSD and emotional distress in low-income adults: The burden of neglect. *Child Abuse Negl*, *32*(12), 1089-1094.
- Hammersley, P., Dias, A., Todd, G., Bowen-Jones, K., Reilly, B., & Bentall, R. P. (2003). Childhood trauma and hallucinations in bipolar affective disorder: Preliminary investigation. *J Br Psiquiatr*, *182*, 543-547.

- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (1999). The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatr*, *46*(11), 1509-1522.
- Hunt, N., Bruce-Jones, W., & Silverstone, T. (1992). Life events and relapse in bipolar affective disorder. *J Affect Disord*, *25*(1), 13-20.
- Jerrell, J. M., McIntyre, R. S., & Tripathi, A. (2010). A cohort study of the prevalence and impact of comorbid medical conditions in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatr*, *71*(11), 1518-1525.
- Johnson, S. L., & Miller, I. (1997). Negative life events and time to recovery from episodes of bipolar disorder. *J Abnorm Psychol*, *106*(3), 449-457.
- Kapczinski, F., Frey, B. N., Kauer-Sant'Anna, M., & Grassi-Oliveira, R. (2008). Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*, *8*(7), 1101-1113.
- Kapczinski, F., Vieta, E., Andreazza, A. C., Frey, B. N., Gomes, F. A., Tramontina, J., et al. (2008). Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*, *32*(4), 675-692.
- Karlamangla, A. S., Singer, B. H., McEwen, B. S., Rowe, J. W., & Seeman, T. E. (2002). Allostatic load as a predictor of functional decline. MacArthur studies of successful aging. *J Clin Epidemiol*, *55*(7), 696-710.
- Karlamangla, A. S., Singer, B. H., & Seeman, T. E. (2006). Reduction in allostatic load in older adults is associated with lower all-cause mortality risk: MacArthur studies of successful aging. *Psychosom Med*, *68*(3), 500-507.
- Kauer-Sant'Anna, M., Tramontina, J., Andreazza, A. C., Cereser, K., da Costa, S., Santin, A., et al. (2007). Traumatic life events in bipolar disorder: Impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord*, *9*(Suppl. 1), 128-135.

- Kemp, D. E., Gao, K., Chan, P. K., Ganocy, S. J., Findling, R. L., & Calabrese, J. R. (2010). Medical comorbidity in bipolar disorder: Relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome. *Bipolar Disord*, *12*(4), 404-413.
- Klingberg, T. (2006). White matter maturation and cognitive development during childhood. In C. A. L. Nelson & M. Luciana (Eds.), *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience* (2nd ed., pp. 237-244). Cambridge, MA: MIT Press Books.
- Kraepelin, E. (1921). *Manic depressive insanity and paranoia*. Edinburgh, UK: E. and S. Livingstone.
- Kupfer, D. J. (2005). The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA*, *293*(20), 2528-2530.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer.
- Levitan, R. D., Parikh, S. V., Lesage, A. D., Hegadoren, K. M., Adams, M., Kennedy, S. H., et al. (1998). Major depression in individuals with a history of childhood physical or sexual abuse: Relationship to neurovegetative features, mania, and gender. *Am J Psychiatr*, *155*(12), 1746-1752.
- Mantere, O., Isometsa, E., Ketokivi, M., Kiviruusu, O., Suominen, K., Valtonen, H. M., et al. (2010). A prospective latent analyses study of psychiatric comorbidity of DSM-IV bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord*, *12*(3), 271-284.
- McEwen, B., & Lasley, E. N. (2003). Allostatic load: When protection gives way to damage. *Adv Mind Body Med*, *19*(1), 28-33.
- McIntyre, R. S., Danilewitz, M., Liauw, S. S., Kemp, D. E., Nguyen, H. T., Kahn, L. S., et al. (2010). Bipolar disorder and metabolic syndrome: An international perspective. *J Affect Disord*, *126*(3), 366-387.

- Mueser, K. T., Goodman, L. B., Trumbetta, S. L., Rosenberg, S. D., Osher, C., Vidaver, R., et al. (1998). Trauma and posttraumatic stress disorder in severe mental illness. *J Consult Clin Psychol*, *66*(3), 493-499.
- Ostiguy, C. S., Ellenbogen, M. A., Linnen, A. M., Walker, E. F., Hammen, C., & Hodgins, S. (2009). Chronic stress and stressful life events in the offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord*, *114*(1-3), 74-84.
- Penza, K. M., Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2003). Neurobiological effects of childhood abuse: Implications for the pathophysiology of depression and anxiety. *Arch Women Ment Health*, *6*(1), 15-22.
- Post, R. M. (2002). Do the epilepsies, pain syndromes, and affective disorders share common kindling-like mechanisms? *Epilepsy Res*, *50*(1-2), 203-219.
- Post, R. M., & Leverich, G. S. (2006). The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: The need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. *Dev Psychopathol*, *18*(4), 1181-1211.
- Ritchie, K., Jaussent, I., Stewart, R., Dupuy, A. M., Courtet, P., Malafosse, A., et al. (in press). Adverse childhood environment and late-life cognitive functioning. *Int J Geriatr Psychiatry*.
- Savitz, J., van der Merwe, L., Stein, D. J., Solms, M., & Ramesar, R. (2007). Genotype and childhood sexual trauma moderate neurocognitive performance: A possible role for brain-derived neurotrophic factor and apolipoprotein E variants. *Biol Psychiatr*, *62*(5), 391-399.
- Savitz, J. B., van der Merwe, L., Stein, D. J., Solms, M., & Ramesar, R. S. (2008). Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: Genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disord*, *10*(4), 479-494.

- Seeman, T. E., McEwen, B. S., Rowe, J. W., & Singer, B. H. (2001). Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(8), 4770-4775.
- Silva, G. (2005). *Processo de enfrentamento no período pós-tratamento do câncer de mama*. Dissertação de mestrado não publicada, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.
- Stein, M. B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M. G., & McClarty, B. (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med*, 27(4), 951-959.
- Tanji, J., & Hoshi, E. (2008). Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol Rev*, 88(1), 37-57.
- Teicher, M. H. (2000). *Wounds that time won't heal: The neurobiology of child abuse* (Vol. 2). New York: The Dana Foundation.
- Vogel, M., Spitzer, C., Kuwert, P., Moller, B., Freyberger, H. J., & Grabe, H. J. (2009). Association of childhood neglect with adult dissociation in schizophrenic inpatients. *Psychopathology*, 42(2), 124-130.
- Weiss, E. L., Longhurst, J. G., & Mazure, C. M. (1999). Childhood sexual abuse as a risk factor for depression in women: Psychosocial and neurobiological correlates. *Am J Psychiatr*, 156(6), 816-828.
- Weniger, G., Lange, C., Sachsse, U., & Irle, E. (2008). Amygdala and hippocampal volumes and cognition in adult survivors of childhood abuse with dissociative disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 118(4), 281-290.
- Woon, F. L., & Hedges, D. W. (2008). Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Hippocampus*, 18(8), 729-736.

Wright, K. D., Asmundson, G. J., McCreary, D. R., Scher, C., Hami, S., & Stein, M. B. (2001). Factorial validity of the Childhood Trauma Questionnaire in men and women. *Depress Anxiety, 13*(4), 179-183.

SEÇÃO TEÓRICA I - REVISÃO SISTEMÁTICA

CHILDHOOD MALTREATMENT AND CLINICAL OUTCOMES OF BIPOLAR DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW

Since Kraepelin, the importance of environmental stressors in the individual variations of the clinical course of bipolar disorder (BD) has been considered (Kraepelin, 1921). Among those stressors, childhood trauma had emerged as one of the most important factors associated with negative outcomes of psychiatric disorders (Danese et al., 2009) including BD (Leverich & Post, 2006).

Childhood abuse and neglect have been reported by 51% of BD patients (Garno, Goldberg, Ramirez, & Ritzler, 2005). Specifically emotional abuse has been reported by 37% of bipolar patients, and 24% reported physical abuse, 24% emotional neglect, 21% sexual abuse, and 12% physical neglect. In addition one-third of those patients had presented a combination of different types of trauma (Garno et al., 2005).

Early life stress has been suggested to mediate vulnerability to affective disorders (Heim & Nemeroff, 2001), despite the exact mechanism of this association is not completely understood. In line with that, a variety of studies have been relating childhood maltreatment with disrupted neurodevelopment (Grassi-Oliveira, Stein, Lopes, Teixeira, & Bauer, 2008; Teicher et al., 2003; Teicher, Tomoda, & Andersen, 2006; Widom, DuMont, & Czaja, 2007). Traumatic events during childhood are associated with long-term structural and functional brain alterations (Etain, Henry, Bellivier, Mathieu, & Leboyer, 2008; Panzer, 2008) especially involving dysfunctions in prefrontal cortex (PFC), amygdala and hippocampus (Lyons, 2002). These changes have been taking place in the

pathophysiology of BD and have been consistently related with its severity (Kapczinski et al., 2008).

Although the association between BD and childhood maltreatment can be found in some studies, most of times it would be considered as secondary outcome and few of them investigated the direct influence of childhood maltreatment in the clinical outcomes (Etain et al., 2008; McIntyre et al., 2008). One of the most important problems in the literature is that, despite the relevance of the topic, there is no systematic review available. Today those who decide to look for the impact of childhood abuse and neglect in BD will have to face a puzzling task. Therefore, this article presents the first systematic review investigating the association between childhood abuse and neglect and BD clinical course.

METHOD

English written articles, published in the last 10 years, selection was performed in Medline and ISI database from March to July 2010. The key terms used were *child maltreatment, childhood trauma, early life stress, psychological stress, emotional stress, child abuse and neglect*. They were cross-referenced separately with the terms *bipolar disorder* and *manic-depressive disorder*.

The search resulted in articles that were systematically and independently examined by two investigators according inclusion criteria and later exclusion criteria as well. The follow exclusion criteria were applied: (a) reviews and theoretical articles, (b) articles with samples composed by BD and other mood disorder without discriminate analysis, (c) no clinical outcome as dependent variable, (d) articles without childhood trauma as independent variable and (e) republished data.

The authors also searched in the reference list of each included paper for additional studies not found in the first steps.

RESULTS

The Pubmed search identified 342 papers. This list was screened by hand, and exclusion criteria were applied. The flow chart is shown in **Figure 1**. Six studies were selected at references search. Final search resulted in 19 studies, analyzing the effect of childhood trauma in the clinical course of BD. The results of the Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network study (Suppes et al., 2001) were analyzed by Leverich et al. (2003) and only the last article was included. All 18 final studies were retrospective studies. A summary of these studies is shown in **Table 1**.

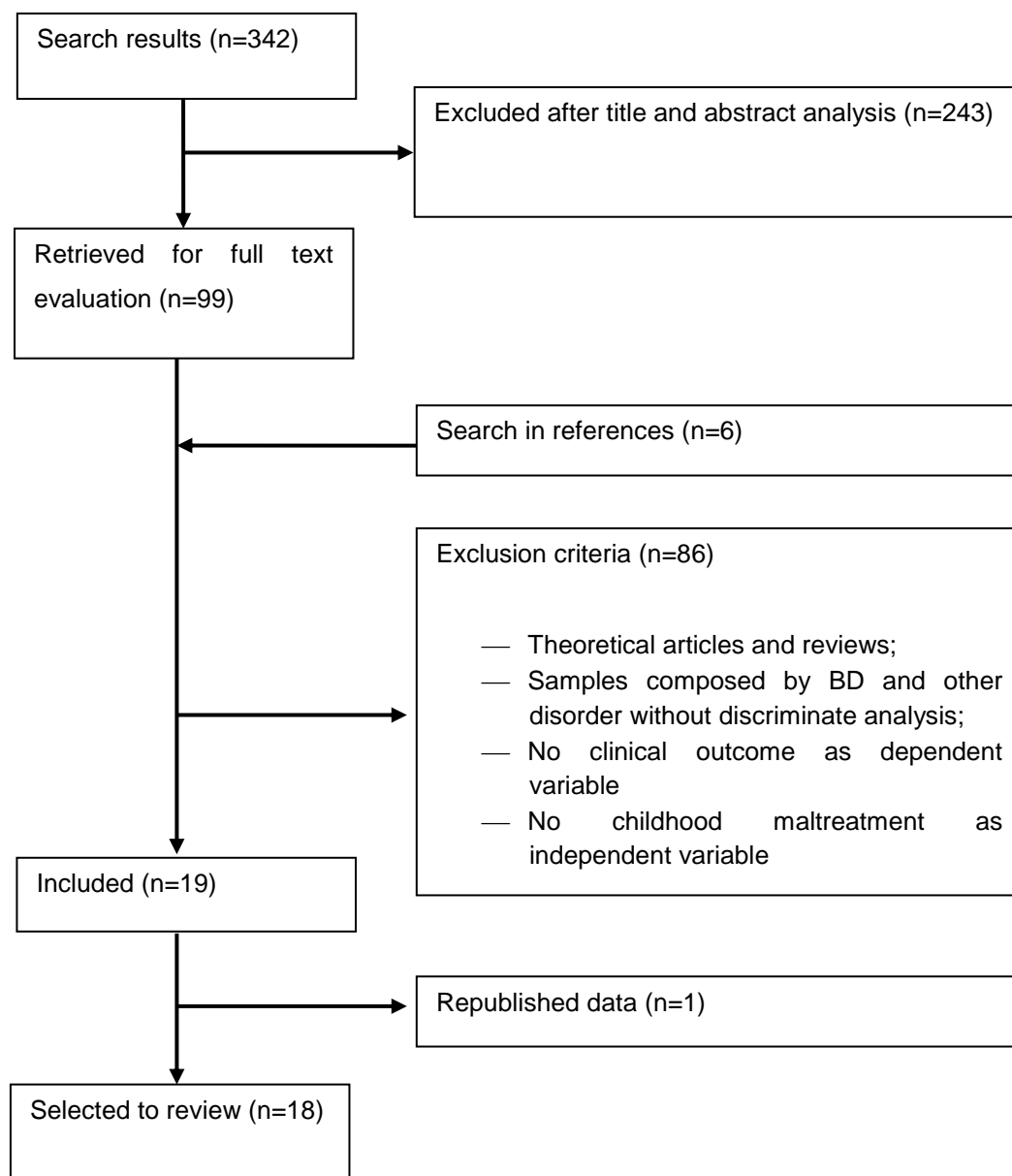


Figure 1. Flow chart of systematic review

Variables Analysis

Different variables were considered as BD clinical outcomes and they are listed in Table 2. Most articles used the concept of childhood *abuse* (physical, sexual or emotional) and *neglect* (emotional or physical) as independent variable, but others used *trauma* (Dienes, Hammen, Henry, Cohen, & Daley, 2006; Hammersley et al., 2003; Maguire, McCusker, Meenagh, Mulholland, & Shannon, 2008; Neria, Bromet, Carlson, & Naz,

2005; Rucklidge, 2006) or *maltreatment* (Grandin, Alloy, & Abramson, 2007) to defined the same events.

Childhood physical abuse.

Physical abuse seems to be the strongest predictor of unfavorable BD outcomes. It is associated with early onset of the disorder (Leverich et al., 2002) despite delayed diagnosis (Maguire et al., 2008) and first treatment (Leverich et al., 2002). Patients reporting physical abuse tend to present a rapid-cycling pattern (Leverich et al., 2002) with an odds ratio (OR) of 1.96 (Brown, McBride, Bauer, & Williford, 2005).

In addition, mood episodes are more likely to present psychotic symptoms (OR=2.3) (Romero et al., 2009) and to be associated with suicide attempts (Leverich et al., 2003; Leverich et al., 2002). Some authors found that those patients present more severe manic symptoms and course with more hospitalizations (Leverich et al., 2002).

Regarding psychiatric comorbidities, childhood physical abuse was associated with high risk of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in BD patients (OR=2.6-10.4) (Goldstein et al., 2008) and substance abuse was also described (Brown et al., 2005; Goldstein et al., 2008).

Childhood Sexual Abuse

Presence of childhood sexual abuse was related to a very similar impact on BD clinical outcome of physical abuse, characterized by a early onset (Dienes et al., 2006; Leverich et al., 2002), delay on treatment and a rapid-cycling pattern (Leverich et al., 2002). Suicidality also appeared as a frequent outcome associated to such variable (OR= 2.27-3.32) (Garno et al., 2005; Leverich et al., 2003). The episodes were marked by higher frequency of psychosis (Savitz, van der Merwe, Stein, Solms, & Ramesar, 2009) and a increased severity of manic symptoms (Leverich et al., 2002).

High rates of psychiatric comorbidities were associated with childhood sexual abuse like PTSD (OR=4.9-7.8) (Goldberg & Garino, 2005; Romero et al., 2009) and substance abuse (Brown et al., 2005; Goldstein et al., 2008; Leverich et al., 2002).

Childhood Emotional Abuse and Neglect

Few studies analyzed separately emotional abuse and/or neglect. Garino, Gunawardane and Goldberg (2008) found them as predictors of trait aggression. Childhood neglect was also associated with a early onset of BD (Dienes et al., 2006).

Table 1. Summary of the studies selected

Study	Sample	Diagnostic Measure	Trauma Assessment	Results
Romero et al. (2009)	446 youth BD outpatients and inpatients (92 with history of abuse)	Not informed	K-SADS interview	History of physical abuse was associated with longer duration of illness, PTSD and psychosis. History of sexual abuse was associated with PTSD. History of any types of abuse was associated with longer duration of the illness, suicide attempt, greater rates of PTSD, conduct disorder and substance use disorder. Childhood abuse was not associated with suicidal ideation, self injury behavior, hospitalization, BD onset age and rates of comorbidity with ADHD, ODD and Anxiety Disorders.
Savitz et al. (2009)	49 bipolar subjects and 61 controls	SCID (DSM-IV)	CTQ	Bipolar participants with history of psychosis had higher levels of self-reported childhood sexual abuse than the participants without history of psychosis and unaffected individuals.
Carballo et al. (2008)	168 BD outpatients	SCID (DSM-III-R)	Clinical interview	History of childhood abuse, in addition with family history of suicidal behavior, was associated with suicidality, impulsivity, history

					of aggression, early onset of bipolar illness and first hospitalization, and comorbidity with substance use disorder and borderline personality disorder. There was no association with hostility and history of stressful life events.
Garno et al.(2008)	100 BD patients	SCID (DSM-IV)	CTQ		Childhood emotional abuse, emotional neglect and physical abuse were associated with trait aggression (Brown-Goodwin Aggression scale (BGA)). Sexual abuse and physical neglect was not associated with BGA scores.
Goldstein et al. (2008)	249 adolescents with bipolar disorder	K-SADS (DSM-IV)	Clinical interview		Sexual and physical abuses were associated with presence of substance use disorder.
Maguire et al. (2008)	60 BD outpatients	clinical diagnosis	Trauma History Questionnaire (THQ) and CTQ		Trauma in childhood was related to trauma in adulthood, but not to PTSD diagnosis. Quality of life, inter-episode depressive symptoms, number of admissions and duration of admission was not related to childhood trauma alone, just when childhood and adulthood trauma was associated.
McIntyre et al.	381 BD outpatients	Chart review for	chart review for		History of childhood abuse was associated with

(2008)	(68 with history of abuse)	DSM-IV-TR diagnostic criteria	childhood abuse (sexual or physical)	lifetime suicidality (ideation or attempts), comorbid psychiatric disorders and concomitant medication. Childhood abuse was not associated with age of illness onset, cycling, dysphoric mania/hypomania, recurrent depressive or manic episodes, hospitalizations and substance abuse.
Grandin et al. (2007)	155 bipolar spectrum participants	SADS-L	Children Life Events (CLEES)	History of childhood maltreatment (prior or after to the age of onset) was associated to higher BDI scores. Negative emotional events predicted the age of first episode onset for the BD patients.
Dienes et al. (2006)	64 BD outpatients	SCID (DSM-IV)	Clinical interview	Early sexual adversity and neglect were associated with earlier age of BD onset
Rucklidge (2006)	24 BD participants, aged between 13 and 17 yo. (13 with history of childhood trauma)	K-SADS-PL and WASH-U-KSADS	K-SADS interview	History of trauma was not associated with psychosocial functioning: anger regulation (Novaco Anger Scale), hopelessness (Hopelessness Scale for Children), self-esteem (Rosenberg Self Esteem Scale) and locus of control (Norwicki-Strickland Internal-External Control Scale)

Brown et al. (2005)	330 BD inpatients	SCID (DSM-IV)	Clinical interview	History of any childhood abuse was associated with larger number of involuntary hospitalizations, disability pension, PTSD, panic disorder and alcohol use disorder. Participants with only sexual abuse report had fewer side effects from psychiatric medications and alcohol use disorder. History of only physical abuse was associated with rapid cycling pattern, PTSD and alcohol use disorder. Participants with sexual and physical abuse had lower quality of life, higher comorbidity with PTSD and alcohol use disorder.
Garno et al. (2005)	100 BD patients	SCID (DSM-IV)	CTQ	History of severe childhood abuse was associated with more depressive episodes, HAM-D and YMRS rates and an earlier age of illness onset. Lifetime suicide attempts were associated just with sexual abuse. Abuse was not associated with hospitalization, number of manic episodes.
Goldberg	& 100 BD outpatients	SCID (DSM-IV)	CTQ	History of childhood abuse was associated with

Garno (2005)	(51 with history of severe childhood abuse)			prevalence of PTSD, earlier age of illness onset, higher current HAM-D scores, more manic episodes. Childhood abuse was not associated with current YMRS scores, mean years ill and lifetime depressive episodes.
Marchand, Wirth, & Simon (2005)	66 young BD outpatients (35 with history of abuse or neglect)	Chart review for DSM-IV-TR diagnostic criteria	Chart review for childhood events	History of sexual abuse and neglect were associated with worst final response to BD treatment. History of physical abuse was associated with more hospitalization, delay on diagnosis and worst final response to BD treatment. History of foster care/adoption was associated with more residential treatment. Maltreatment was not associated with duration of BD treatment.
Neria et al. (2005)	109 BD inpatients (30 with history of childhood assaultive trauma)	SCID (DSM-III-R)	Clinical Interview	Patients with history of childhood trauma had higher scores of General Health Questionnaire (GHQ) and less happiness (Happiness Scale).
Hammersley et al., (2003)	96 BD outpatients	SCID	Child Maltreatment History Self-Report and direct	An association was found between reports of any trauma and the presence of auditory and direct hallucinations.

 references

Leverich et al. (2003)	648 BD patients	SCID-P (DSM-IV)	Clinical interview	Early physical and sexual abuses were associated with suicide attempts with an additive effect of the occurrence of both physical and sexual abuse.
Leverich et al. (2002)	631 BD outpatients	SCID-P (DSM-IV)	Clinical interview	History of either physical or sexual abuse was associated with an early age of illness onset, faster cycling frequencies, increased incidence of suicide attempts, and severity of mania. The abused participants had a longer duration of time ill until the entry to treatment and an increased mean number of lifetime Axis I disorders. These patients had a higher incidence of negative psychosocial stressors occurring before the onset of the first and recent affective episodes.

Table 2. Summary of BD Course Measures

Aggression and self injury behavior
Axis I and II comorbidity
Current mood status
Cycling
Delay of diagnosis
Age of onset
Duration of disease
Hospitalization and other intensive treatment history
Inter-episode symptoms
Quality of life
Number and severity of mood episodes
Psychotic symptoms
Psychosocial functioning
Suicidality
Treatment response

Nonspecific Childhood Abuse

The majority of studies considered different types of trauma and abuse as one phenomenon and/or did not distinguish the nature of maltreatment. Despite Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) could discriminate childhood sexual, physical or emotional abuse and physical or emotional neglect, some authors have been using the according with presence or absence of “severe childhood abuse” regardless the nature of maltreatment (Garno et al., 2005). These authors found that severe childhood abuse was significantly associated with early onset of BD, with more depressive episodes during life and with and increased manic/depressive symptoms severity.

Carballo et al. (2008) analyzed two risk factors as predictors to BD clinical outcomes: childhood abuse (physical or sexual) and family history of suicidal behavior. Authors did not discriminate the nature of childhood abuse in their analyses, but both variables were

associated with early onset of BD, early hospitalization, increased suicidality, impulsivity, aggression and comorbidities.

Another study (Brown et al., 2005) found history of childhood sexual abuse or physical abuse were associated with higher frequency of comorbidities such as PTSD (OR=3.39), panic disorder (OR=1.01) and alcohol abuse (OR=2.28) and hospitalizations (OR=2.37). In addition, combined forms of abuse (physical and sexual abuse) were strong predictors of lower quality of life (OR=0.97) in BD patients.

Childhood physical or sexual abuse were found to be positively associated with suicidality (McIntyre et al., 2008; Romero et al., 2009), polypharmacy (McIntyre et al., 2008), worst response to treatment (Marchand et al., 2005), hallucinations (Hammersley et al., 2003), depression severity (Grandin et al., 2007), conduct disorder (Romero et al., 2009), substance abuse (Romero et al., 2009), and trauma related disorders (Goldberg & Garino, 2005; Maguire et al., 2008).

DISCUSSION

This is the first systematic review addressing the clinical impact of childhood maltreatment in BD. Briefly, the results of selected studies showed that childhood abuse and neglect are related to early onset of the disorder, delayed diagnosis, rapid cycling pattern, and early and more frequent hospitalizations. The course of BD in patients reporting childhood trauma includes higher number of mood episodes, more severe symptoms, higher number of psychiatric comorbidities, along with aggression and impulsivity, and worsening response to treatment.

Considering such findings it is plausible to suggest that childhood adversity may be related to increased vulnerability to BD symptoms during development. Keep this in mind is crucial since high-risk longitudinal studies have highlighted the heterogeneity of mood

disorders during development and providing evidence of the evolution of psychopathology through a series of identifiable clinical stages (Duffy, 2010; Kapczinski et al., 2009). According with the staging model of BD, a progression from prodromal to more severe refractory presentation of BD, implying a longitudinal appraisal of clinical variables, cognitive and functional cognitive impairment, comorbidity, biomarkers, and neuroanatomical changes (Kapczinski et al., 2009; Vieta, Reinares, & Rosa, 2010). Regarding that, the present findings suggest that patients reporting childhood trauma are more likely to be classified as BD in stage II or III, since these stages include patients who present rapid cycling, current axis I or II comorbidities and a clinically relevant pattern of cognitive and functioning deterioration (Berk et al., 2007). Whether they express stage II or III directly, skipping the previous stages, still unknown. However, the literature included in this systematic review is pointing that direction.

Another implication related to childhood trauma in BD is the highly heterogeneous symptomatology, which could explain delay in diagnosis. As presented before, BD clinical outcomes associated with childhood maltreatment include more severe impairments in emotional self-regulation. Suicide attempts, aggressiveness, impulsivity and mood dysregulation are independently associated with history of childhood trauma (Muehlenkamp, Kerr, Bradley, & Adams Larsen, 2010; Yates, Carlson, & Egeland, 2008), therefore the emerging of BD could be precipitated by these behavioral and emotional patterns, masking clinical stage 1.

Usually clinical course, environmental factors, family history, and treatment response are not considered in the current diagnostic classification systems, and they are based on observations of end-stage disorder and assumed to be stable, which is not the case of BD (Duffy, 2010). Assuming that childhood abuse and neglect could accelerate the staging course of BD, the incorporation of family history in early diagnostic and treatment decisions

may assist in BD treatment planning and prognosis, emphasizing the imperative need of early intervention.

Some aspects are especially important in evaluation of these results. First, the childhood maltreatment assessment: only half of studies (n=9) used direct clinical interview for assessment of child abuse and neglect. The Childhood Trauma Questionnaire ([CTQ], Bernstein et al., 2003) was used by five studies (27%), and K-SADS Interview (Kaufman et al., 1997) by two. Few other instruments were Trauma History Questionnaire ([THQ], Green, 1996), Child Maltreatment History Self-Report ([CMHSR], MacMillan et al., 1997) and Children's Life Events Scale ([CLES], Crossfield, Alloy, Gibb, & Abramson, 2002). For the majority of studies the concept of childhood maltreatment was based on patterns measured by those instruments, picturing heterogeneity of definition regarding early trauma independent variables. In addition, studies that used clinical interview or chart review for assessment of history of childhood trauma and/or abuse are limited by difficulty to assess sexual abuse (Goodman et al., 1999) and due the fragility of constructs describing what would be considered abusiveness. Second, child maltreatment is a robust risk factor for substance abuse (Fergusson, Boden, & Horwood, 2008; Shin, Edwards, & Heeren, 2009) and it is also associated to impaired emotional self-regulation (Sinha, 2008), despite that, none of the studies in this systematic review explicitly investigated the impact of drug abuse when considered the impact of childhood maltreatment in clinical outcomes of BD. This is very important issue considering that distal and proximal stressors, recurrence of episodes and drug abuse can increase responsivity (sensitize) to themselves and cross-sensitize to the other, thus driving illness progression (Post, 2010). Future studies should necessarily investigate the role of substance abuse, especially cocaine, in interaction with clinical variables and childhood trauma in BD. Third, the current review focused only the impact of childhood maltreatment in clinical outcomes, however there are plenty of evidence connecting it to

neuroimunoendocrine dysregulation and cognitive impairment in BD (Etain et al., 2008). Therefore early life stress could impact clinical outcomes through neurobiological and cognitive alterations.

In conclusion, results of this review corroborate the importance of systematically investigate history of childhood abuse and neglect in BD. Particularly, it is very important to know which predictors play a role in accelerating staging process of BD to determined which interventions could help to prevent illness progression, including suicide prevention and child abuse prevention programs. Nonetheless, further follow-up studies are needed, as well as well designed cross-sectional ones.

REFERENCES

- Berk, M., Conus, P., Lucas, N., Hallam, K., Malhi, G. S., Dodd, S., et al. (2007). Setting the stage: From prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 9(7), 671-678.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., et al. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*, 27(2), 169-190.
- Brown, G. R., McBride, L., Bauer, M. S., & Williford, W. O. (2005). Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder: A replication study in U.S. veterans. *J Affect Disord*, 89(1-3), 57-67.
- Carballo, J. J., Harkavy-Friedman, J., Burke, A. K., Sher, L., Baca-Garcia, E., Sullivan, G. M., et al. (2008). Family history of suicidal behavior and early traumatic experiences: Additive effect on suicidality and course of bipolar illness? *J Affect Disord*, 109(1-2), 57-63.

- Crossfield, A. G., Alloy, L. B., Gibb, B. E., & Abramson, L. Y. (2002). The development of depressogenic cognitive styles: The role of negative childhood life events and parental inferential feedback. *Journal of Cognitive Psychotherapy, 16*(4), 487-502.
- Danese, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., Polanczyk, G., Pariante, C. M., et al. (2009). Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: Depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. *Arch Pediatr Adolesc Med, 163*(12), 1135-1143.
- Dienes, K. A., Hammen, C., Henry, R. M., Cohen, A. N., & Daley, S. E. (2006). The stress sensitization hypothesis: Understanding the course of bipolar disorder. *J Affect Disord, 95*(1-3), 43-49.
- Duffy, A. (2010). The early natural history of bipolar disorder: What we have learned from longitudinal high-risk research. *Can J Psychiatr, 55*(8), 477-485.
- Etain, B., Henry, C., Bellivier, F., Mathieu, F., & Leboyer, M. (2008). Beyond genetics: Childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord, 10*(8), 867-876.
- Fergusson, D. M., Boden, J. M., & Horwood, L. J. (2008). The developmental antecedents of illicit drug use: Evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend, 96*(1-2), 165-177.
- Garno, J. L., Goldberg, J. F., Ramirez, P. M., & Ritzler, B. A. (2005). Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *J Br Psiquiatr, 186*, 121-125.
- Garno, J. L., Gunawardane, N., & Goldberg, J. F. (2008). Predictors of trait aggression in bipolar disorder. *Bipolar Disord, 10*(2), 285-292.
- Goldberg, J. F., & Garno, J. L. (2005). Development of posttraumatic stress disorder in adult bipolar patients with histories of severe childhood abuse. *J Psychiatr Res, 39*(6), 595-601.

- Goldstein, B. I., Strober, M. A., Birmaher, B., Axelson, D. A., Esposito-Smythers, C., Goldstein, T. R., et al. (2008). Substance use disorders among adolescents with bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord*, *10*(4), 469-478.
- Goodman, L. A., Thompson, K. M., Weinfurt, K., Corl, S., Acker, P., Mueser, K. T., et al. (1999). Reliability of reports of violent victimization and posttraumatic stress disorder among men and women with serious mental illness. *J Trauma Stress*, *12*(4), 587-599.
- Grandin, L. D., Alloy, L. B., & Abramson, L. Y. (2007). Childhood stressful life events and bipolar spectrum disorders. *J Soc Clin Psychol*, *26*(4), 460-478.
- Grassi-Oliveira, R., Stein, L. M., Lopes, R. P., Teixeira, A. L., & Bauer, M. E. (2008). Low plasma brain-derived neurotrophic factor and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression: A preliminary report. *Biol Psychiatr*, *64*(4), 281-285.
- Green, B. L. (1996). Trauma History Questionnaire. In B. H. Stamm (Ed.), *Measurement of stress, trauma, and adaptation* (pp. 366-369). Lutherville, MD: Sidran Press.
- Hammersley, P., Dias, A., Todd, G., Bowen-Jones, K., Reilly, B., & Bentall, R. P. (2003). Childhood trauma and hallucinations in bipolar affective disorder: Preliminary investigation. *J Br Psychiatr*, *182*, 543-547.
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatr*, *49*(12), 1023-1039.
- Kapczinski, F., Dias, V. V., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B. N., Grassi-Oliveira, R., Colom, F., et al. (2009). Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*, *9*(7), 957-966.

- Kapczinski, F., Vieta, E., Andreazza, A. C., Frey, B. N., Gomes, F. A., Tramontina, J., et al. (2008). Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*, 32(4), 675-692.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., et al. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*, 36(7), 980-988.
- Kraepelin, E. (1921). *Manic depressive insanity and paranoia*. Edinburgh, UK: E. and S. Livingstone.
- Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T., Keck, P. E., Jr., McElroy, S. L., et al. (2003). Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatr*, 64(5), 506-515.
- Leverich, G. S., McElroy, S. L., Suppes, T., Keck, P. E., Jr., Denicoff, K. D., Nolen, W. A., et al. (2002). Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatr*, 51(4), 288-297.
- Leverich, G. S., & Post, R. M. (2006). Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet*, 367(9516), 1040-1042.
- Lyons, D. M. (2002). Stress, depression, and inherited variation in primate hippocampal and prefrontal brain development. *Psychopharmacol Bull*, 36(1), 27-43.
- MacMillan, H. L., Fleming, J. E., Trocme, N., Boyle, M. H., Wong, M., Racine, Y. A., et al. (1997). Prevalence of child physical and sexual abuse in the community. Results from the Ontario Health Supplement. *JAMA*, 278(2), 131-135.
- Maguire, C., McCusker, C. G., Meenagh, C., Mulholland, C., & Shannon, C. (2008). Effects of trauma on bipolar disorder: The mediational role of interpersonal difficulties and alcohol dependence. *Bipolar Disord*, 10(2), 293-302.

- Marchand, W. R., Wirth, L., & Simon, C. (2005). Adverse life events and pediatric bipolar disorder in a community mental health setting. *Community Ment Health J, 41*(1), 67-75.
- McIntyre, R. S., Soczynska, J. K., Mancini, D., Lam, C., Woldeyohannes, H. O., Moon, S., et al. (2008). The relationship between childhood abuse and suicidality in adult bipolar disorder. *Violence Vict, 23*(3), 361-372.
- Muehlenkamp, J. J., Kerr, P. L., Bradley, A. R., & Adams Larsen, M. (2010). Abuse subtypes and nonsuicidal self-injury: Preliminary evidence of complex emotion regulation patterns. *J Nerv Ment Dis, 198*(4), 258-263.
- Neria, Y., Bromet, E. J., Carlson, G. A., & Naz, B. (2005). Assaultive trauma and illness course in psychotic bipolar disorder: Findings from the Suffolk county mental health project. *Acta Psychiatr Scand, 111*(5), 380-383.
- Panzer, A. (2008). The neuroendocrinological sequelae of stress during brain development: the impact of child abuse and neglect. *Afr J Psychiatry (Johannesbg), 11*(1), 29-34.
- Post, R. M. (2010). Mechanisms of illness progression in the recurrent affective disorders. *Neurotox Res, 18*(3-4), 256-271.
- Romero, S., Birmaher, B., Axelson, D., Goldstein, T., Goldstein, B. I., Gill, M. K., et al. (2009). Prevalence and correlates of physical and sexual abuse in children and adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord, 112*(1-3), 144-150.
- Rucklidge, J. J. (2006). Psychosocial functioning of adolescents with and without paediatric bipolar disorder. *J Affect Disord, 91*(2-3), 181-188.
- Savitz, J., van der Merwe, L., Stein, D. J., Solms, M., & Ramesar, R. (2009). Neuropsychological status of bipolar I disorder: Impact of psychosis. *J Br Psiquiatr, 194*(3), 243-251.

- Shin, S. H., Edwards, E. M., & Heeren, T. (2009). Child abuse and neglect: Relations to adolescent binge drinking in the national longitudinal study of Adolescent Health (AddHealth) Study. *Addict Behav*, *34*(3), 277-280.
- Sinha, R. (2008). Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Ann N Y Acad Sci*, *1141*, 105-130.
- Suppes, T., Leverich, G. S., Keck, P. E., Nolen, W. A., Denicoff, K. D., Altshuler, L. L., et al. (2001). The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*, *67*(1-3), 45-59.
- Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., Navalta, C. P., & Kim, D. M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev*, *27*(1-2), 33-44.
- Teicher, M. H., Tomoda, A., & Andersen, S. L. (2006). Neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment: Are results from human and animal studies comparable? *Ann N Y Acad Sci*, *1071*, 313-323.
- Vieta, E., Reinares, M., & Rosa, A. R. (2010). Staging bipolar disorder. *Neurotox Res*, *19*(2), 279-285.
- Widom, C. S., DuMont, K., & Czaja, S. J. (2007). A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatr*, *64*(1), 49-56.
- Yates, T. M., Carlson, E. A., & Egeland, B. (2008). A prospective study of child maltreatment and self-injurious behavior in a community sample. *Dev Psychopathol*, *20*(2), 651-671.

SEÇÃO TEÓRICA II - ARTIGO TEÓRICO

NEW PERSPECTIVES REGARDING COPING IN BIPOLAR DISORDER

Bipolar disorder (BD) is a prevalent and highly disabling psychiatric condition in which, even with adequate pharmacotherapy, only partial success is often achieved (Perlis et al., 2006). Intense efforts have been directed toward an investigation into whether psychosocial interventions add to the efficacy of medication in BD (Colom et al., 2008). Most interventions involve a complex cognitive, behavioral and biological process to help patients to adapt (avoid and/or escape) to life's demands – the generally accepted concept of coping (Compas, 2006). However, it is remarkable how little research has focused on a systematic evaluation of coping in BD. Therefore, the aim of this study was briefly present the recent developments in current research on coping in this disorder.

BASIC CONCEPTS OF COPING

The study of coping as an essential process for understanding how stress affects people's lives is subscribed to widely by coping researchers. The way people manage stress can both reduce and enhance the effects of stressful life events and adverse conditions not only on emotional distress and short-term functioning, but also on long-term functioning and the development of physical and mental health disorders (Skinner, Edge, Altman, & Sherwood, 2003). Therefore, coping alludes to the cognitive-behavioral strategies used by individuals to adapt to excessive demands that trigger a stress response (Lazarus, 1993). According to Folkman and Lazarus (1980) the concept of coping comprises four essential definitions: (a) coping is a process or interaction between individual and environment; (b) coping mechanisms are likely to manage a stressful situation rather than controlling or

overcoming it; (c) the coping process takes on the notion of “evaluation”, i.e., how individuals perceive, interpret and mentally represent the phenomenon; (d) the coping process involves efforts to manage, reduce or endure internal and/or external demands that are appraised as exceeding the resources of the person (Antoniazzi, Dell'Aglio, & Bandeira, 1998).

This model comprises three possible groups of coping strategies: (a) primary control coping: attempt to act directly on the source of stress or to obtain relief from uncomfortable emotions (problem-solving efforts, emotional modulation); (b) secondary control coping: attempt to adjust to the source of stress (acceptance, distancing, cognitive restructuring, positive reappraisal); and (c) disengagement coping: attempt to escape source of stress or emotion (avoidance, denial, emotional expression) (Compas, 2006).

Advances in methods used for scanning the brain and the structure and function of the central nervous system have provided an important tool to study neurobiological structures and processes underlying coping and adaptation to stress. Evidence from the literature suggests that coping may be considered as part of the overall set of executive functions regulated by the prefrontal cortex. Both primary control (e.g., problem solving) and secondary control (e.g., cognitive restructuring, acceptance) engagement coping strategies were related to neuropsychological measures of inhibitory control, whereas disengagement coping (e.g., avoidance) was related to poorer performance on measures of inhibition (Compas, 2006).

Although the concept of coping can be applied to a number of physical, psychological and psychosocial conditions, a large body of evidence indicates that psychosocial stress might play a major role in the onset and course of BD (Post & Leverich, 2006). Since such stressful experiences are likely to occur to a significant number of people and have been considered difficult to control, the choice of coping strategy could be a potential target for

psychosocial interventions. In fact, controlled studies evaluating psychosocial interventions in BD have reported moderate functional improvement, social functioning/adaptation and increased life satisfaction (Miklowitz & Otto, 2007). Psychosocial interventions for bipolar patients often include elements such as self-monitoring, identification of early warning signs of relapse and techniques for managing adverse conditions and stressful life events (Reinares, et al., 2008; Scott, Colom, & Vieta, 2007; Zaretsky, Lancee, Miller, Harris, & Parikh, 2008). Although coping may be considered as a mechanism of action of these interventions, its role has not yet been rigorously evaluated (Parikh et al., 2007).

PSYCHOPHYSIOLOGICAL MODEL OF STRESS AND COPING IN BIPOLAR DISORDER

According to a recent pathophysiological model of BD (Kapczinski et al., 2008), coping abilities could play a role in modulating the relationship between stress and episode recurrence at the same time as they could be directly affected by neurofunctional and neurostructural damages associated with a recurrent course of BD (e.g., prefrontal impairment) (Monkul, Malhi, & Soares, 2005; Robinson et al., 2006). This model assumes that stress and adverse life events are recognized as important factors in the onset and course of the disorder (Post, 2007). Subsequently, episode cycling would impose its own rhythm, reducing stress and its role as a trigger of new episodes (Post & Weiss, 1989). Although the impact of stressors or adverse life events on the course of the disorder, concerning episode recurrence, could be attenuated, the effects of stress can be deleterious. Cumulative stress requires continuous efforts for the body to adapt to life's demands.

The term allostatic load refers to a cumulative multiple physiological system required for adaptation (McEwen, 1998). Despite the protective characteristic of allostatic adaptation, this repeated re-setting of parameters would generally be regarded as too high a price to pay

mainly if the allostatic processes achieved extreme levels or became inefficient (McEwen, 2006). The “costs” of the allostatic load could be verified through progressive clinical impairment, high prevalence of medical conditions and mortality, and neurocognitive deficits in BD (Kapczinski et al., 2008; Karlamangla, Singer, McEwen, Rowe, & Seeman, 2002; Karlamangla, Singer, & Seeman, 2006; McEwen, 2006; Seeman et al., 2004; Seeman, McEwen, Rowe, & Singer, 2001). The concept of coping could then be conceived as a product and a modulator of the allostatic load.

Our hypothesis considers that coping efforts are dependent on the cognitive function regulated by prefrontal structures and amygdala activation. Several studies on BD have reported impairment in various domains of cognitive function, such as: executive functioning, memory, attention, processing speed, among others. Severe dysfunctional states were observed for working memory, executive control, concept shifting, fluency, verbal memory, and mental speed (Arts, Jabben, Krabbendam, & van Os, 2008; Bora, Yucel, & Pantelis, 2009; Robinson et al., 2006; Torres, Boudreau, & Yatham, 2007). Martinez-Aran et al. (2004) detected poorer performance on measures of verbal memory and frontal executive functioning in BD patients compared to a control group, and low neuropsychological performance was associated with poor functional outcome, including employment status. Verbal memory impairment was related to duration of illness and number of previous manic episodes, hospitalizations and suicide attempts. Other reports point out the presence of executive deficits despite clinical euthymia (El-Badri, Ashton, Moore, Marsh, & Ferrier, 2001; Rubinsztein, Michael, Paykel, & Sahakian, 2000; Zubieta, Huguelet, O'Neil, & Giordani, 2001).

As allostatic load increases and mood episodes repeat, the structures involved in executive functioning, such as amygdala, prefrontal cortex (PFC) and anterior cingulate cortex (ACC), undergo anatomical and functional changes. Reduced gray matter volume was

demonstrated in the dorsal PFC (DPFC), specifically on the left side (Lopez-Larson, DelBello, Zimmerman, Schwiers, & Strakowski, 2002; Lyoo et al., 2004). Similar changes were observed in the ventral PFC ([VPFC], Almeida et al., 2009), particularly in Brodmann's areas (BA) 44 and 47 (Frangou, Kington, Raymont, & Shergill, 2008). Some studies have reported a decreased volume in left cingulate gyrus; however, this is considered an exception (Brambilla et al., 2002). Findings described in the literature about amygdala volume in BD are inconsistent, showing reduced (Berretta, Pantazopoulos, & Lange, 2007), increased (Altshuler et al., 2005), or unchanged (Almeida et al., 2009) volume across the different studies. Much of our current knowledge indicates that some BD patients have more enduring cognitive impairments, which are not dependent on mood, and these deficits might reflect the neuropathological changes occurred in specific brain regions implicated in executive functioning. Multiple episodes and longer duration of disorder produce a negative and cumulative neuropathological impact (Tham et al., 1997), causing the executive functions to be progressively less efficient. Likewise, since coping function is directly dependent on the integrity of executive functions, such process also leads to an inefficient use of coping strategies and to the consequent adoption of less effective mechanisms in the management of stressful situations. Since the patient cannot use efficient coping strategies to face adverse life events, vulnerability to stress increases along with the development of psychopathology. In summary, BD is accompanied by a vicious circle, in which neuropathological and neuropsychological abnormalities produce inefficient or weak coping mechanisms that lead to progressive impairments in coping ability, preventing individuals from successfully managing stressful situations and, thus, increasing the negative biological and psychological impact of this condition (**Figure 1**).

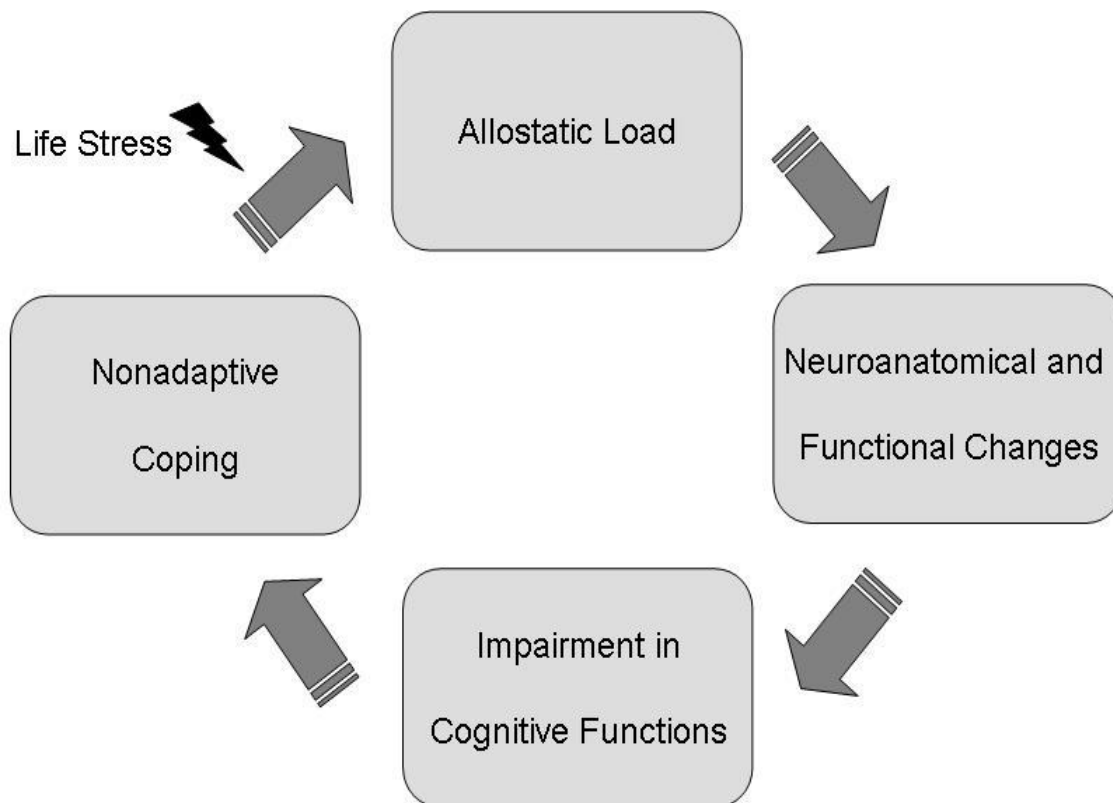


Figure 1. The figure shows the role of coping style in the model of allostatic load in BD. Neuroanatomical and neurofunctional changes (such prefrontal cortex and amygdala) derivative of previous allostatic load impair several cognitive processes, such executive functions. These processes are related with the ability of use adaptive ways of coping. Under life stress events, individuals with coping impairment increase their allostatic load, in a vicious cycle.

COPING AS A POSSIBLE TARGET FOR INTERVENTIONS IN BIPOLAR DISORDER

Despite the limited number of studies focusing on coping in BD, a few researchers have studied the coping process in the management of symptoms. The first systematic study was conducted in 1997 (J. N. Lam & Grossman, 1997) and, over the past 10 years, research on coping in BD has been developed slowly but continuously. D. Lam and Wong (1997) reported that bipolar patient's level of functioning in the areas of work, marital relationships,

parenting abilities, social self-presentations, among others, was highly related to how well they coped with the prodromes of mania. D. Lam, Wong and Sham (2001) prospectively studied, over an 18-month period, which types of coping strategies for bipolar patients were related to good outcome and reduction of recurrence and found a relationship between reduced stimulation, prioritizing, reducing the number of tasks to realistic amounts and less chance to have a manic relapse. On the other hand, the same study reported that a greater number of patients who drank or used other passive strategies in the depression prodromal phase relapsed. One common characteristic of this kind of study is that individuals have to recognize prodromal symptoms and decide whether they are mild symptoms or false prodromes, as well as whether they are likely to develop into an episode (D. Lam & Wong, 2005). When three groups of bipolar patients (manic, depressed and in remission) were compared to healthy controls, the manic group reported more risk-taking and active-coping response styles to depression, which was positively correlated to severity of mania; however, remitted bipolar patients reported greater rumination (Thomas, Knowles, Tai, & Bentall, 2007).

Regarding differences between bipolar subtypes, a recent study demonstrated that subjects with bipolar disorder type I and II differ in coping mechanisms to the prodromes of mania/hypomania. Bipolar I (BD I) subjects were more likely to seek professional help and reduce stimulation, whereas bipolar II (BD II) subjects were more likely to engage in denial and blame. In addition, BD I subjects tended to use a wider range of coping strategies than BD II subjects. It is worth noting that there was no association between demographic or clinical characteristics and coping strategy, except for the bipolar subtype (Parikh et al., 2007).

Regarding coping with stress, when schizophrenia patients were compared to bipolar subjects and healthy volunteers, the first group reported lower approach coping than controls,

with the bipolar group reporting intermediate levels. Primary coping strategies - typically associated with better outcomes - include actively seeking emotional or instrumental support and guidance and thinking in a logical manner about the stressors and their effects, as well as using problem-solving skills (Horan et al., 2007).

Some adaptive approaches to stressful events could result in a positive neuropsychological outcome. Master et al. (2009) studied the use of the *emotional approach coping* (EAC), an active effort to acknowledge emotions and explore their meanings in order to better understand emotional responses surrounding stressors. Use of EAC was associated with an adaptive stress response, with lower levels of TNF-alpha, an immunological stress marker.

Studies about coping in caregivers of bipolar patients, with coping styles being affected by caregiver burden and distress (Chadda, Singh, & Ganguly, 2007), make this singular population another aim for interventions (Bernhard et al., 2006).

Therefore, coping could be seen as a possible target for psychosocial interventions since there is a substantial, although partial, causal link between stress and BD (Kapczinski et al., 2008). These interventions should include preventive strategies to population subgroups at high risk of developing BD, therapeutic or pharmacological regimens to minimize the impact of stress on the course of BD (Juruena, Gama, Berk, & Belmonte-de-Abreu, 2009), and rehabilitation measures to people in advanced stages of clinical and cognitive impairment.

CONCLUSION

There is a gap between coping theory and clinical use of coping strategies. The first issue involves the overall assessment of coping abilities, highlighting the need for development of valid and reliable coping instruments. A second issue concerns the lack of

integration between biological underpinnings and the coping process, taking into account the body of evidence linking neuropsychological impairment and cognitive-behavioral strategies used to cope with stress. Additionally, coping should be considered as a possible mediator of the effect of psychosocial interventions in BD, providing a new basis for evaluating this kind of treatment.

REFERENCES

- Almeida, J. R., Akkal, D., Hassel, S., Travis, M. J., Banihashemi, L., Kerr, N., et al. (2009). Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: Significant effects of gender and trait anxiety. *Psychiatry Res*, *171*(1), 54-68.
- Altshuler, L., Bookheimer, S., Proenza, M. A., Townsend, J., Sabb, F., Firestone, A., et al. (2005). Increased amygdala activation during mania: A functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatr*, *162*(6), 1211-1213.
- Antoniazzi, A., Dell'Aglio, D., & Bandeira, D. (1998). O conceito de *coping*. *Estud Psicol* (Natal), *3*(2), 273-294.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*, *38*(6), 771-785.
- Bernhard, B., Schaub, A., Kummler, P., Dittmann, S., Severus, E., Seemuller, F., et al. (2006). Impact of cognitive-psychoeducational interventions in bipolar patients and their relatives. *Eur Psychiatry*, *21*(2), 81-86.
- Berretta, S., Pantazopoulos, H., & Lange, N. (2007). Neuron numbers and volume of the amygdala in subjects diagnosed with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatr*, *62*(8), 884-893.

- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*, *113*(1-2), 1-20.
- Brambilla, P., Nicoletti, M. A., Harenski, K., Sassi, R. B., Mallinger, A. G., Frank, E., et al. (2002). Anatomical MRI study of subgenual prefrontal cortex in bipolar and unipolar subjects. *Neuropsychopharmacol*, *27*(5), 792-799.
- Chadda, R. K., Singh, T. B., & Ganguly, K. K. (2007). Caregiver burden and coping: A prospective study of relationship between burden and coping in caregivers of patients with schizophrenia and bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *42*(11), 923-930.
- Colom, F., Vieta, E., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Popova, E., Bonnin, C. M., et al. (2008). Psychoeducation for bipolar II disorder: An exploratory, 5-year outcome subanalysis. *J Affect Disord*.
- Compas, B. E. (2006). Psychobiological processes of stress and coping: implications for resilience in children and adolescents - Comments on the papers of Romeo & McEwen and Fisher et al. *Ann N Y Acad Sci*, *1094*, 226-234.
- El-Badri, S. M., Ashton, C. H., Moore, P. B., Marsh, V. R., & Ferrier, I. N. (2001). Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*, *3*(2), 79-87.
- Folkman, S., & Lazarus, R. S. (1980). An analysis of coping in a middle-aged community sample. *J Health Soc Behav*, *21*(3), 219-239.
- Frangou, S., Kington, J., Rayment, V., & Shergill, S. S. (2008). Examining ventral and dorsal prefrontal function in bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging study. *Eur Psychiatry*, *23*(4), 300-308.

- Horan, W. P., Ventura, J., Mintz, J., Kopelowicz, A., Wirshing, D., Christian-Herman, J., et al. (2007). Stress and coping responses to a natural disaster in people with schizophrenia. *Psychiatry Res, 151*(1-2), 77-86.
- Juruena, M. F., Gama, C. S., Berk, M., & Belmonte-de-Abreu, P. S. (2009). Improved stress response in bipolar affective disorder with adjunctive spironolactone (mineralocorticoid receptor antagonist): Case series. *J Psychopharmacol, 23*(8), 985-987.
- Kapczinski, F., Vieta, E., Andreazza, A. C., Frey, B. N., Gomes, F. A., Tramontina, J., et al. (2008). Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev, 32*(4), 675-692.
- Karlamangla, A. S., Singer, B. H., McEwen, B. S., Rowe, J. W., & Seeman, T. E. (2002). Allostatic load as a predictor of functional decline. MacArthur studies of successful aging. *J Clin Epidemiol, 55*(7), 696-710.
- Karlamangla, A. S., Singer, B. H., & Seeman, T. E. (2006). Reduction in allostatic load in older adults is associated with lower all-cause mortality risk: MacArthur studies of successful aging. *Psychosom Med, 68*(3), 500-507.
- Lam, D., & Wong, G. (1997). Prodromes, coping strategies, insight and social functioning in bipolar affective disorders. *Psychol Med, 27*(5), 1091-1100.
- Lam, D., & Wong, G. (2005). Prodromes, coping strategies and psychological interventions in bipolar disorders. *Clin Psychol Rev, 25*(8), 1028-1042.
- Lam, D., Wong, G., & Sham, P. (2001). Prodromes, coping strategies and course of illness in bipolar affective disorder - A naturalistic study. *Psychol Med, 31*(8), 1397-1402.
- Lam, J. N., & Grossman, F. K. (1997). Resiliency and adult adaptation in women with and without self-reported histories of childhood sexual abuse. *J Trauma Stress, 10*(2), 175-196.

- Lazarus, R. S. (1993). Coping theory and research: Past, present, and future. *Psychosom Med*, 55(3), 234-247.
- Lopez-Larson, M. P., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Schwiers, M. L., & Strakowski, S. M. (2002). Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatr*, 52(2), 93-100.
- Lyoo, I. K., Kim, M. J., Stoll, A. L., Demopulos, C. M., Parow, A. M., Dager, S. R., et al. (2004). Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatr*, 55(6), 648-651.
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Reinares, M., et al. (2004). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: Implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*, 6(3), 224-232.
- Master, S. L., Amodio, D. M., Stanton, A. L., Yee, C. M., Hilmert, C. J., & Taylor, S. E. (2009). Neurobiological correlates of coping through emotional approach. *Brain Behav Immun*, 23(1), 27-35.
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*, 840, 33-44.
- McEwen, B. S. (2006). Protective and damaging effects of stress mediators: Central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci*, 8(4), 367-381.
- Miklowitz, D. J., & Otto, M. W. (2007). Psychosocial interventions for bipolar disorder: A review of literature and introduction of the systematic treatment enhancement program. *Psychopharmacol Bull*, 40(4), 116-131.
- Monkul, E. S., Malhi, G. S., & Soares, J. C. (2005). Anatomical MRI abnormalities in bipolar disorder: Do they exist and do they progress? *Aust N Z J Psychiatry*, 39(4), 222-226.
- Parikh, S. V., Velyvis, V., Yatham, L., Beaulieu, S., Cervantes, P., Macqueen, G., et al. (2007). Coping styles in prodromes of bipolar mania. *Bipolar Disord*, 9(6), 589-595.

- Perlis, R. H., Ostacher, M. J., Patel, J. K., Marangell, L. B., Zhang, H., Wisniewski, S. R., et al. (2006). Predictors of recurrence in bipolar disorder: Primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatr*, *163*(2), 217-224.
- Post, R. M. (2007). Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev*, *31*(6), 858-873.
- Post, R. M., & Leverich, G. S. (2006). The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: The need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. *Dev Psychopathol*, *18*(4), 1181-1211.
- Post, R. M., & Weiss, S. R. (1989). Sensitization, kindling, and anticonvulsants in mania. *J Clin Psychiatr*, *50* (Suppl.), 23-30, discussion 45-47.
- Reinares, M., Colom, F., Sanchez-Moreno, J., Torrent, C., Martinez-Aran, A., Comes, M., et al. (2008). Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: A randomized controlled trial. *Bipolar Disord*, *10*(4), 511-519.
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., et al. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, *93*(1-3), 105-115.
- Rubinsztein, J. S., Michael, A., Paykel, E. S., & Sahakian, B. J. (2000). Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med*, *30*(5), 1025-1036.
- Scott, J., Colom, F., & Vieta, E. (2007). A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, *10*(1), 123-129.

- Seeman, T. E., Crimmins, E., Huang, M. H., Singer, B., Bucur, A., Gruenewald, T., et al. (2004). Cumulative biological risk and socio-economic differences in mortality: MacArthur studies of successful aging. *Soc Sci Med*, 58(10), 1985-1997.
- Seeman, T. E., McEwen, B. S., Rowe, J. W., & Singer, B. H. (2001). Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(8), 4770-4775.
- Skinner, E. A., Edge, K., Altman, J., & Sherwood, H. (2003). Searching for the structure of coping: a review and critique of category systems for classifying ways of coping. *Psychol Bull*, 129(2), 216-269.
- Tham, A., Engelbrektson, K., Mathe, A. A., Johnson, L., Olsson, E., & Aberg-Wistedt, A. (1997). Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatr*, 58(1), 26-29.
- Thomas, J., Knowles, R., Tai, S., & Bentall, R. P. (2007). Response styles to depressed mood in bipolar affective disorder. *J Affect Disord*, 100(1-3), 249-252.
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* (Suppl. 434), 17-26.
- Zaretsky, A., Lancee, W., Miller, C., Harris, A., & Parikh, S. V. (2008). Is cognitive-behavioural therapy more effective than psychoeducation in bipolar disorder? *Can J Psychiatr*, 53(7), 441-448.
- Zubieta, J. K., Huguelet, P., O'Neil, R. L., & Giordani, B. J. (2001). Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res*, 102(1), 9-20.

SEÇÃO EMPÍRICA I

MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E *COPING* NO TRANSTORNO BIPOLAR

Mais da metade dos indivíduos portadores de transtorno bipolar refere ter vivenciado alguma forma de abuso ou negligência durante a infância, com boa parte deles relatando mais de uma forma de maus-tratos (Garno, Goldberg, Ramirez, & Ritzler, 2005). A presença de MTI encontra-se associada a um desfecho clínico desfavorável ao paciente (Etain, Henry, Bellivier, Mathieu, & Leboyer, 2008; McIntyre et al., 2008): o curso do TB em indivíduos expostos a MTI caracteriza-se por um início precoce (Carballo et al., 2008; Dienes, Hammen, Henry, Cohen, & Daley, 2006), com episódios de humor recorrentes (Brown, McBride, Bauer, & Williford, 2005) e de difícil manejo (Marchand, Wirth, & Simon, 2005).

Os MTI também se associam, de maneira significativa, a diversos prejuízos no funcionamento cognitivo dos indivíduos a eles expostos, tais como memória (Grassi-Oliveira, Ashy, & Stein, 2008; Ritchie et al., in press), atenção e funcionamento executivo (Savitz, van der Merwe, Stein, Solms, & Ramesar, 2008), com achados em neuroimagem indicando o seu efeito deletério sobre a cognição (Bremner et al., 1997; Stein, Koverola, Hanna, Torchia, & McClarty, 1997; Woon & Hedges, 2008).

Através do modelo de estresse no TB busca-se o entendimento de como a exposição a eventos de vida negativos, tais como os MTI, atua como um dos fatores associados ao caráter progressivamente grave do transtorno (Kapczinski et al., 2008; Post & Leverich, 2006). Esse impacto acontece devido aos fatores neurofuncionais decorrentes de mecanismos (imunológicos, endocrinológicos e moleculares) envolvidos na neurofisiologia do estresse (Bender, Alloy, Sylvia, Urosevic, & Abramson, 2010; Dienes et al., 2006; Kauer-Sant'Anna, et al., 2007), e pode ser modulado pela forma com que o indivíduo lida com os estressores.

Entretanto, a própria habilidade de manejar uma situação estressora pode estar prejudicada pela exposição a esses mecanismos, e os danos neurofuncionais deles decorrentes.

Coping, segundo Folkman, Lazarus, Gruen e DeLongis (1986), é o conjunto de mecanismos utilizados pelo indivíduo para o manejo de uma situação estressora. Esses mecanismos vão desde o uso de estratégias diretas de resolução de problemas, reavaliação cognitiva, aceitação e busca por suporte social até alternativas menos adaptativas, como evitação, negação ou expressão emocional (Compas, 2006).

O *coping* encontra-se intimamente ligado ao funcionamento cognitivo do indivíduo, e prejuízos em sua integridade estão associados ao uso de estratégias ineficientes de *coping*. Em indivíduos portadores de TB, o resultado são eventos de vida negativos tornando-se mais perniciosos ao curso do TB (Grassi-Oliveira, Daruy-Filho, & Brietzke, 2010).

Assim, o abuso e negligência infantil exercem um papel de “toxicidade” neurodesenvolvimental, com conseqüente prejuízo em todas as funções que estejam intimamente ligadas ao funcionamento cognitivo, como o *coping* (Grassi-Oliveira, Ashy, et al., 2008; Sesar, Simic, & Barisic, 2010; Walsh, Fortier, & Dillillo, 2010).

Esses indivíduos, portanto, utilizarão com menos frequência estratégias e estilos de *coping* focalizados na resolução de problemas, com o uso de formas menos adaptativas de manejo do estresse. O objetivo desse artigo é confirmar a existência de associação entre MTI e *coping*.

MÉTODO

Pacientes ambulatoriais de um hospital geral, do sexo feminino, com idades entre 18 e 65 anos, portadoras de TB tipo 1, verificado através da Versão Clínica da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM IV ([SCID-I-CV], Del-Ben et al., 2001) foram selecionadas para a pesquisa. A seleção foi realizada através de uma cuidadosa revisão de prontuários por um

médico psiquiatra com experiência clínica, onde as pacientes que preenchiam os critérios de inclusão (idade entre 18 e 65 anos e diagnóstico clínico de TB tipo 1 sem comorbidades) foram convidadas a participar da pesquisa. Todas as pacientes deveriam estar eutímicas a partir da avaliação dos sintomas pelas escalas de Young para mania (Vilela, Crippa, Del-Ben, & Loureiro, 2005; Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978) e Hamilton para Depressão com 21 itens (Hamilton, 1960). Foram também excluídas da amostra aquelas com diagnóstico de outros transtornos mentais, como transtornos psicóticos, dependência química, demência ou outros transtornos mentais orgânicos. Todos os procedimentos de coleta foram realizados por equipe de pesquisa treinada para o uso e aplicação de todos os instrumentos utilizados.

Todas as voluntárias concordaram com os procedimentos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A investigação foi aprovada pelos comitês de ética do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas e da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do sul.

Coping

A variável *coping* foi acessada através da Escala Modos de Enfrentamento de Problemas (EMEP), e a escala Brief COPE, uma escala auto-aplicável.

A EMEP (Folkman et al., 1986; Seidl, Tróccoli, & Zannon, 2001) contém 45 itens, onde diferentes estratégias de *coping* são apresentadas em uma escala Likert, de 1 (“Eu nunca faço isso”) até 5 (“Eu sempre faço isso”). O participante é convidado a escolher algum evento estressor ativo ou recente, e responder como lida ou lidou com aquele estressor em específico. Os modos de enfrentamento são divididos em quatro fatores resultantes: (a) *focalizado no problema*: esforços ativos no sentido de aproximação para lidar, manejar, resolver ou reavaliar o problema; (b) *focalizado na emoção*: esforços de regulação do estado emocional associado ao estresse, como forma de diminuir o desconforto emocional, sem

objetivo de resolução do problema, apresentando reações emocionais como raiva, ansiedade, culpabilização, esquiva e comportamento passivo; (c) *pensamento religioso ou fantasioso*: comportamento e pensamento religioso e de fé que auxiliam no enfrentamento do problema; (d) *busca por suporte social*: busca ativa por apoio emocional ou por informação.

A *Brief COPE* (Carver, 1997; Ribeiro & Rodrigues, 2004) é uma escala Likert também auto-aplicável, formada por 28 itens compondo 14 estilos de *coping* na versão original, e 9 na versão em português, onde é solicitado ao entrevistado responder como costuma manejar as situações estressantes de uma maneira habitual (0="Eu não costumo fazer isso" até 3="Eu costumo muito fazer isso". Os autores desse trabalho, após análise fatorial utilizando-se de dados amostrais em paciente bipolares, agruparam os quatorze fatores originais da escala em três fatores independentes: (a) *focalizado no problema*: *coping* ativo, planejamento, reinterpretação positiva, aceitação e busca por suportes instrumental, social e emocional; (b) *adaptativo e focalizado na emoção*: autodistração, humor, expressão de sentimentos e pensamento religioso; (c) *desadaptativo e focalizado na emoção*: uso de substâncias, negação, culpabilização e desinvestimento comportamental. Esse reagrupamento fatorial foi realizado com objetivo de adaptar os resultados ao construto teórico proposto pelos autores, atitude estimulada pelo autor da escala original (Carver, 2007).

Maus-Tratos na Infância (MTI)

A presença de MTI foi mensurada através do Questionário sobre Eventos Traumáticos na Infância ([QUESI/CTQ], Grassi-Oliveira, Stein, & Pezzi, 2006). O QUESI é um instrumento para adolescentes e adultos, auto-aplicável, contendo 28 itens, que investiga cinco sub-escalas eventos traumáticos ocorridos na infância: abusos físico, sexual e emocional, e negligência física e emocional. O questionário é apresentado em uma escala Likert representando a frequência com que os eventos foram experienciados, onde 1

representa a ausência da vivência (“Nunca”) e 5 uma grande frequência (“Sempre”), resultando em um escore de 5 a 25 para cada um dos cinco componentes traumáticos. Embora não seja um instrumento diagnóstico de maus-tratos na infância, o critério de frequência pode ser usado para avaliar a gravidade da exposição ao trauma. Nesse estudo, foi considerada uma história positiva de trauma um escore maior ou igual a 10.

RESULTADOS

Trinta mulheres portadoras de TB tipo 1 foram selecionadas para o estudo. As variáveis demográficas da amostra, bem como a distribuição dos modos de enfrentamento e frequência de maus-tratos encontram-se descritas na **Tabela 1**.

Dados Descritivos

Abuso emocional foi a forma de MTI mais frequente na amostra. Uma proporção de 56% dos indivíduos reportou alguma forma de abuso emocional, e 40,6% de negligência emocional. Abuso e negligência física apresentaram-se igualmente frequentes, 48,3% lembram ter sofrido abuso físico durante a infância, e 40,6% consideram-se fisicamente negligenciados.

Tabela 1. Dados descritivos da amostra (n=30)

	Média (DP)
Dados clínicos e demográficos	
Idade (anos)	43,77 (12,36)
Idade do primeiro episódio (anos)	26,07 (11,23)
Tempo de doença (anos)	17,6 (10,65)
Número de episódios	4,75 (3,32)
Número de hospitalizações	3,77 (4,5)
HAM-D-21 itens	5,57 (4,7)
YMRS	2,9 (3,88)

Maus-tratos na infância

Componentes QUESI/CTQ (5-25)	
Abuso emocional	14,96 (5,67)
Negligência emocional	13,63 (5,24)
Abuso físico	10,86 (5,53)
Negligência física	9,63 (4,46)
Abuso sexual	7,43 (4,40)
QUESI/CTQ total (25-125)	56,53 (18,67)

Coping

<i>EMEP (1-5)</i>	
Pensamento religioso ou fantasioso	3,32 (0,76)
Focalizado no problema	3,06 (0,67)
Focalizado na emoção	2,98 (0,77)
Busca por suporte emocional	2,76 (0,84)
<i>Brief COPE (0-3)</i>	
Focalizado no problema	1,65 (0,59)
Adaptativo e focalizado na emoção	1,51 (0,58)
Desadaptativo	1,12 (0,49)

Nota. HAM-D: Escala Hamilton para depressão. YMRS: Escala Young para Mania. QUESI/CTQ: Questionário sobre Eventos Traumáticos na Infância. EMEP: Escala Modos de Enfrentamento de Problemas.

O uso de pensamento fantasioso ou prática religiosa foi a forma de *coping* mais frequente quando medida pela escala EMEP, sendo utilizada frequentemente por dois terços da amostra, mesma frequência encontrada para pela *Brief COPE*. A EMEP ainda mostra que, para manejar um estressor específico, 56% das pacientes fazem uso frequente (“as vezes”, “muito” e “sempre”) de estratégias de *coping* focalizados no problema, 46% estratégias focalizadas na emoção e 33% busca por suporte social. Os estilos de *coping* mais usados (“as vezes” e “muito”) pela amostra e medidos através da *Brief COPE* foram o *coping* focalizado no problema (66,7%) e adaptativo e focalizado na emoção (46,7%), com o estilo desadaptativo sendo o menos comum (16,7%).

Medidas de Coping: Escalas EMEP e Brief COPE

A readequação dos quatorze fatores originais da escala *Brief COPE* em três domínios mostrou correspondência aos fatores tradicionalmente mensurados pela EMEP (**Tabela 2**). Os dois fatores da *Brief COPE* que sugerem estilos de *coping* mais adaptativo foram associados aos fatores EMEP focalizados no problema, pensamento fantasioso ou religioso, enquanto busca por suporte social é inversamente correlacionados ao *coping* focalizado na emoção. O fator de *coping* desadaptativo e focalizado na emoção foi relacionado ao *coping* focalizado na emoção da EMEP.

Tabela 2. Correlação entre fatores da escala EMEP e fatores da escala Brief COPE

		Brief COPE		
		Focalizado no problema	Adaptativo e focalizado na emoção	Desadaptativo e focalizado na emoção
EMEP	Focalizado no Problema	0,39 ^b	0,49 ^a	-0,39 ^b
	Focalizado na Emoção	-0,53 ^a	-0,07	0,54 ^a
	Pensamento Fantasioso ou Religioso	0,13	0,41 ^b	-0,00
	Busca por suporte social	0,38 ^b	0,20	0,03

Nota. EMEP: Escala Modos de Enfrentamento de Problemas. Pearson Correlation. ^a $p \leq 0,01$. ^b $p \leq 0,05$.

Coping e Maus-Tratos na Infância

A **Tabela 3** mostra os resultados da associação entre *coping* e presença de maus-tratos na infância, em uma análise exploratória correlacional.

De modo geral, a gravidade de MTI foi associada positivamente com uma preferência por estilos e estratégias de *coping* centrados em reações emocionais, em detrimento de formas de *coping* focalizadas na resolução de problemas e mais adaptativas.

Tabela 3. Análise exploratória entre *coping* e maus-tratos na infância (n=30)

	QUESI Total *	Negligência Física *	Negligência Emocional *	Abuso Sexual **	Abuso Físico *	Abuso Emocional *
EMEP						
Focalizado no Problema	-0,31	-0,02	-0,53 ^a	0,40 ^b	-0,45 ^b	-0,34
Focalizado na Emoção	0,42 ^b	0,20	0,28	0,19	0,33	0,44 ^b
Pensamento Fantasiado ou Religioso	-0,13	-0,09	-0,29	0,43 ^b	-0,18	-0,10
Busca por suporte social	-0,01	0,04	-0,29	0,38 ^b	-0,06	-0,70
Brief COPE						
Focalizado no problema	-0,42 ^b	-0,25	-0,49 ^a	0,02	-0,29	-0,34
Adaptativo e focalizado na emoção	-0,52 ^a	-0,46 ^a	-0,48 ^a	0,02	-0,48 ^a	-0,44 ^b
Desadaptativo e focalizado na emoção	0,60 ^a	0,36 ^b	0,55 ^a	0,13	0,64 ^a	0,44 ^b

Nota. EMEP: Escala Modos de Enfrentamento de Problemas.* Pearson Correlation.** Spearman Correlation.^a $p \leq 0,01$.^b $p \leq 0,05$.

O padrão de enfrentamento relacionado à expressão emocional está associado a histórico de negligência (física ou emocional) e abusos físicos e emocionais. Ainda, a utilização de *coping* focalizado no problema foi negativamente associado a presença de abuso físico e negligência emocional.

O uso de estilos de *coping* focalizadas na emoção, porém adaptativas, avaliadas pela *Brief COPE*, mostrou relação inversa com a gravidade de MTI, em especial negligência emocional.

A presença de abuso sexual na infância foi relacionada a um padrão de *coping* considerado adaptativo, mas apenas na escala EMEP.

Com o intuito de se investigar o impacto da gravidade de MTI na preferência por estilos e estratégias de *coping* foram realizadas análises de regressão linear múltipla apresentadas nas **Tabelas 4 e 5**. Cada fator das escalas EMEP e *Brief Cope* figurou como variável dependente nas equações cujas variáveis independentes foram as sub-escalas do

QUESI/CTQ. A sub-escala abuso sexual foi excluída das análises de regressão por ter apresentado, na amostra, distribuição anormal com forte assimetria positiva.

Tabela 4. Regressão linear: *coping* (EMEP) e história de maus-tratos na infância

	R	ΔR^2	ΔF	df	B	p
Focalizado no Problema	,53	,25	11,08	1, 29		0,002
Negligência Física					,33	ns
Negligência Emocional					-,53	0,002
Abuso Físico					-,14	ns
Abuso Emocional					,07	ns
Focalizado na Emoção	,44	,16	6,78	1, 29		0,01
Negligência Física					-,00	ns
Negligência Emocional					-,05	ns
Abuso Físico					,10	ns
Abuso Emocional					,44	0,01
Pensamento Religioso ou Fantasiado	,33	-,03	,78	4, 29		ns
Busca por Suporte Emocional	,42	,05	1,40	4, 29		ns

Nota. ns: não significativo. EMEP: Escala Modos de Enfrentamento de Problemas.

A escala EMEP (**Tabela 4**) mostrou uma relação linear entre a frequência da exposição à negligência emocional na infância e o não uso das estratégias de *coping* focalizadas no problema. Da mesma forma, a gravidade do abuso emocional foi diretamente proporcional à frequência do uso de estratégias focalizadas no controle emocional.

Tabela 5. Regressão linear: *coping* (Brief COPE) e história de maus-tratos na infância

	R	ΔR^2	ΔF	df	B	p
Focalizado no Problema	,49	,22	9,20	1, 29		0,005

Negligência Física					,00	ns
Negligência Emocional					-,49	0,005
Abuso Físico					,12	ns
Abuso Emocional					,02	ns
Adaptativo Focalizado na Emoção	,48	,21	8,76	1,29		0,006
Negligência Física					-,31	ns
Negligência Emocional					-,28	ns
Abuso Físico					-,48	0,006
Abuso Emocional					-,23	ns
Desadaptativo Focalizado na Emoção	,64	,39	19,6	1,29		0,000
Negligência Física					,11	ns
Negligência Emocional					,18	ns
Abuso Físico					,64	0,004
Abuso Emocional					,08	ns

Nota. ns: não significativo.

A **Tabela 5** mostra a mesma regressão linear, porém com dados provenientes da escala *Brief COPE*. As participantes que foram submetidas a abuso físico durante a infância apresentaram estilos de *coping* dependentes da frequência e gravidade do abuso. Quanto mais frequente o abuso, maior a utilização de um estilo de *coping* desadaptativo e focalizado na emoção, e menor a frequência do uso de estilos mais adaptativos. A frequência de negligência emocional durante a infância mostrou-se novamente preditora de uma baixa utilização de *coping* focalizado na resolução do estressor.

DISCUSSÃO

Os resultados desse trabalho confirmam a hipótese que eventos traumáticos acontecidos durante a infância interferem negativamente na preferência do modo em que indivíduos enfrentam situações estressoras (*coping*). Pacientes bipolares que foram submetidas a MTI, em especial negligência física e emocional e abuso físico, apresentam uma preferência pelo uso de estilos e estratégias de *coping* focados no controle emocional,

mais voltados a um comportamento esquivo em relação ao estressor, portanto menos resolutivos. Em concordância com a linha teórica proposta, o uso de estilos e estratégias de *coping* associados à reavaliação cognitiva ou resolução de problemas foram menos frequentes na população submetida a maus-tratos.

O modelo de *coping* de Lazarus e Folkman (1984) usa o termo *estratégias de coping* para referir-se a pensamentos e comportamentos utilizados para lidar com o estressor. Quando focalizadas na emoção, estão vinculadas a esforços para redução do desconforto emocional causado pelo estressor, não se configurando em um pensamento ou comportamento visando solucionar de maneira pró-ativa o problema. São exemplos dessas estratégias demonstrações raiva, culpa, ruminação e esquiva (Carver & Connor-Smith, 2010). Quando focalizadas no problema, tratam de um esforço para a modificação do estressor, através de resolução de problema. A busca de suporte social pode ser, inclusive, incluída dentro desse conceito. De forma diferente das estratégias de *coping*, os *estilos de coping* são padrões habituais de manejo do estresse, ou seja, as estratégias preferidas que as pessoas costumam usar para lidar com os estressores de maneira geral (Carver, Scheier, & Weintraub, 1989).

Um aspecto importante a ser lembrado diz respeito às diferenças entre as escalas utilizadas para a avaliação da variável *coping*. A escala EMEP é aplicada com base em um estressor específico qualquer escolhido pelo entrevistado, e baseia-se no modelo de estratégias de *coping* de Lazarus e Folkman (1984). Dessa forma, evidencia como o indivíduo está lidando especificamente com aquele problema. A escala *Brief COPE*, por sua vez, responde como o sujeito usualmente lida com estressores de maneira generalizada, no que poderia ser chamado de *coping-traço* ou *estilo de coping* (Carver et al., 1989). No presente estudo, as estratégias representadas nos dois construtos de *coping* mostraram-se dependentes da exposição a MTI, com resultados semelhantes.

A readequação dos quatorze diferentes fatores resultantes da *Brief COPE* em três fatores mostrou-se adequada aos conceitos teóricos expressados pela EMEP. Um importante diferencial entre os fatores das duas escalas está vinculado às estratégias vinculadas na emoção. A EMEP agrega no fator “*coping* focalizado na emoção” diversas estratégias de controle emocional como, por exemplo, raiva e culpabilização, que possuem características necessariamente disfuncionais ao indivíduo. Dentro dos fatores para a *Brief COPE*, os autores consideram que algumas das estratégias como, por exemplo, humor e distração, apesar de serem focalizadas na emoção, comportam-se de maneira funcional, daí a necessidade da criação de um fator específico para essas estratégias.

O estudo do *coping* relacionado ao TB está diretamente ligado ao crescente interesse no papel de estressores psicossociais no início e curso da doença (Post & Leverich, 2006). Tais estressores seriam um dos componentes do modelo de carga alostática para o TB. Nesse modelo, a ocorrência de variáveis clínicas e psicossociais, em um efeito cumulativo, resultaria em um curso de doença caracterizado por piora progressiva, recorrência e refratariedade (Kapczinski et al., 2008). Nesse sentido, o uso de determinados padrões de *coping* frente a estressores modulariam o impacto desses eventos na doença, tanto de maneira positiva, sugerindo um fator protetor, como de forma negativa, com consequências deletérias (Grassi-Oliveira et al., 2010).

A presença de história de MTI em pacientes portadores de TB é superior aos índices populacionais e semelhante a outros quadros psiquiátricos, nesse sentido os dados desse estudo mostram que as taxas de MTI na amostra estudada assemelha-se a estudos previamente publicados (Garno et al., 2005; Leverich et al., 2002). Os fatores envolvidos na ocorrência de MTI são complexos, e a sua frequência elevada na população bipolar pode se dever a inúmeros aspectos, desde padrões de comportamento familiar (Boye et al., 2001) até modelos epigenéticos (Faraone & Tsuang, 2003).

Consistente com pesquisas desenvolvidas com outras amostras populacionais (Sesar et al., 2010; Walsh et al., 2010), os dados do presente estudo sugerem que pacientes bipolares submetidas a MTI, em especial negligência física e emocional e abuso físico, apresentaram a preferência por um padrão de *coping* com aspectos disfuncionais, focado na emoção, evitação, uso de substâncias e culpabilidade em detrimento a modos de *coping* mais funcionais, particularmente os associados a reavaliação cognitiva ou resolução de problemas.

Em síntese, em uma hipotética e provável situação estressora no futuro, as pacientes expostas a MTI, ao se utilizarem de estratégias de *coping* menos adaptativas em detrimento das estratégias que buscam a resolução do estressor, irão experienciá-la de maneira mais negativa e deletéria, aumentando, através dos mecanismos envolvidos na neurofisiologia do estresse (Bender et al., 2010; Kauer-Sant'Anna et al., 2007), o peso alostático daquele evento (Kapczinski et al., 2008).

A gênese do uso de determinado estilo de *coping* esteve ancorada em diversas correntes teóricas ao longo dos anos. Na última década, o *coping* passou a ser visualizado e compreendido como um processo neuropsicológico (Compas, 2006; Sweeney, 2008), alicerçado na hipótese da sua dependência de funções cognitivas reguladas principalmente por estruturas envolvidas no funcionamento executivo.

Em um recente estudo, Walsh et al. (2010) citam que os mecanismos pelos quais o *coping* é afetado pela presença de MTI ainda não são conhecidos. Nossa hipótese sugere que mecanismos neurofisiológicos comumente envolvidos na fisiologia do estresse e suas consequências neurofuncionais sejam os mediadores dessa associação. Dentre esses mecanismos estão fatores imunológicos, como as citocinas (Anisman, 2009), endocrinológicas, como o cortisol (Heim, Newport, Bonsall, Miller, & Nemeroff, 2001; Rohleder, Joksimovic, Wolf, & Kirschbaum, 2004; Yehuda, Golier, & Kaufman, 2005) e

moleculares, como o fator neurotrófico derivado do cérebro ([BDNF], Yulug, Ozan, Gonul, & Kilic, 2009).

A presença de maus-tratos durante o período de maior intensidade no neurodesenvolvimento está associada a prejuízos cognitivos importantes, como memória (Ritchie et al., in press), atenção e funcionamento executivo (Savitz et al., 2008), achados corroborados por estudos imagéticos, com notável redução volumétrica do hipocampo (Bremner et al., 1997; Stein et al., 1997; Woon & Hedges, 2008). Da mesma forma, a amígdala apresenta-se reduzida na população pediátrica exposta a maus-tratos (Weniger, Lange, Sachsse, & Irle, 2008), porém com resultados volumétricos variados quando testados na população adulta.

Essas estruturas podem estar sujeitas a diversos mecanismos neurofisiológicos secundários que comprometem sua perfeita funcionalidade resultando em uma dificuldade no uso de modos de *coping* que exijam a integridade de alguns processamentos cognitivos, particularmente os relacionados a resolução de problemas e reavaliação cognitiva como, por exemplo, as funções executivas (FE), dependentes predominantemente do córtex pré-frontal ([CPF], Clark, Rogers, Armstrong, Rakowski, & Kviz, 2008; Grassi-Oliveira, Daruy-Filho, & Brietzke, 2008; Funahashi, 2001; Tanji & Hoshi, 2008). Entende-se por FE como o conjunto de processos neurocognitivos que facilitam a resolução de problemas, modificação do comportamento em resposta a mudanças ambientais, planejamento e desenvolvimento de estratégias visando ações complexas, e habilidade de frear comportamentos impulsivos e respostas emocionais, visando um comportamento objetivamente orientado (Lezak, Howieson, & Loring, 2004; Williams, Suchy, & Rau, 2009).

Além do papel sugerido ao CPF na prática de um comportamento resolutivo em relação ao estresse, promovendo a escolha de estratégias de *coping* mais adaptativas, a amígdala parece também contribuir para essa função, principalmente no que se refere a

regulação emocional. A atividade amigdaliana influencia o comportamento social (Amaral et al., 2003), ajudando a modular respostas emocionais para assegurar que aquele comportamento é o apropriado para aquele contexto (Bachevalier & Malkova, 2006). De fato, a amígdala possui função regulatória sobre como os eventos são percebidos e sobre as respostas emocionais relacionadas a eles. Essa função depende da atividade moderadora de regiões corticais, como o CPF, para manter uma resposta emocional adequada. Caso a atividade amigdaliana estiver prejudicada, dependerá da integridade do CPF dispensar mais recursos para compensá-la. Portanto, é a interação amígdala-CPF a responsável por determinar a eficácia do manejo do estressor (Garrett & Chang, 2008). Sugere-se, enfim, que indivíduos que apresentem hiperatividade amigdaliana associada a disfunções pré-frontais, apresentem, frente a situações estressoras, comportamentos e pensamentos vinculados a uma maior amplitude de resposta emocional, ou seja, um padrão de *coping* mais focalizado na emoção.

Prejuízos na função amigdaliana são comumente associadas ao TB (Frazier et al., 2005). Em sua revisão sobre a relação da amígdala com o TB, Garrett e Chang (2008) consideram que a exposição à MTI contribuiria para disfunções amigdalianas em indivíduos bipolares. Os mediadores envolvidos seriam, novamente, aqueles vinculados à neurofisiologia do estresse, como corticotrofinas (Shekhar, Truitt, Rainnie, & Sajdyk, 2005) e glutamato (Aroniadou-Anderjaska, Fritsch, Qashu, & Braga, 2008). Ainda, postula-se que a integridade da interação amígdala-CPF também possa estar alterada devido à exposição ao estresse, já que a estrutura interna e neuroquímica da amígdala estaria completa mesmo antes do nascimento, porém as conexões corticais mudariam significativamente dependendo da experiência pós-natal (Bachevalier & Malkova, 2006). A hipótese dos presentes autores centrar-se-ia no fato de que a exposição a maus-tratos durante a infância, através de um padrão de neurotoxicidade durante o desenvolvimento, interferiria diretamente em estruturas

relacionadas a escolha das estratégias de *coping* dos indivíduos. Os mecanismos neurotóxicos envolveriam modificações imunológicas, endocrinológicas e moleculares ativadas pelo estresse. Nesse sentido o alvo principal dessa complexa cascata neurobiológica seriam principalmente as estruturas corticais - envolvidas no funcionamento executivo – e amigdalianas – envolvidas com a resposta emocional. Em pacientes portadores de transtorno bipolar, a preferência pelo uso de *coping* focado nos processos emocionais e menos adaptativos, em detrimento de um *coping* mais resolutivo e focado no problema, modularia negativamente o impacto de eventos estressores sobre o curso da doença, tornando-o mais pernicioso (**Figura 1**).

Com base nesse modelo de evolução do transtorno, abre-se caminho para intervenções psicossociais centradas na readequação das estratégias de *coping* de indivíduos portadores da doença, e encoraja-se a busca por intervenções precoces como forma de amenizar o caráter degenerativo do transtorno bipolar.

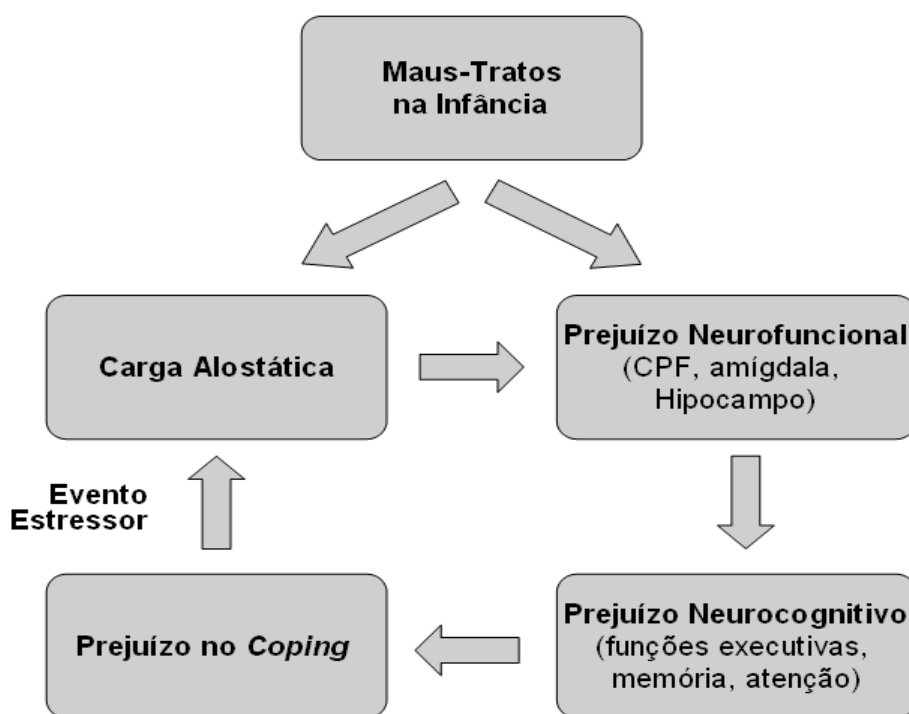


Figura 1. Modelo de *coping* no transtorno bipolar (CPF: Córtex Pré-Frontal)

O tamanho da amostra e do fato de tratar-se apenas de pacientes do sexo feminino são algumas das limitações desse estudo. A baixa frequência de história de abuso sexual na infância pelos entrevistados pode se dever à dificuldade do entrevistado em relatar o fato, mesmo através do uso da escala auto-aplicável. Os resultados de correlação entre abuso sexual e *coping* podem ter sido influenciados pelo sub-relato. As poucas pacientes que relataram terem sido submetidas a abuso sexual apresentaram um padrão disperso de estratégias de *coping*, utilizando-se especialmente de busca por apoio e suporte. Um possível viés que explicaria o achado inicialmente inesperado seria de que as pacientes expostas a abusos sexuais durante a infância e que utilizam com frequência estratégias de *coping* vinculadas à resolução de problemas e busca de suporte teriam maior facilidade ou mesmo disposição em relatar corretamente a história de abuso. No entanto, esse resultado deve ser interpretado com cautela, necessitando de estudos com maior amostra para referendar os achados.

São necessários mais estudos sobre os mecanismos responsáveis pela associação entre MTI e *coping*. Estudos que tentem detalhar os processos cognitivos específicos relacionados com o *coping*, e os componentes neuroanatômicos e neurofuncionais envolvidos no construto serão importantes para compreender como vivências traumáticas ocorridas no principal período de neurodesenvolvimento afetam as estratégias escolhidas pelo indivíduo. Mais do que isso, será importante estabelecer se indivíduos portadores de TB, mesmo antes do início dos sintomas prodrômicos, se constituem em um grupo vulnerável a experimentação de maus-tratos durante a infância, ou mesmo possuem características inatas que modulem seu estilo de *coping*. Estudos longitudinais poderão avaliar se as alterações neuroanatômicas e neurofuncionais associadas com o TB e MTI aparecem antes do início do TB ou somente

após os primeiros episódios de humor, com o intuito de caracterizá-las como um traço ou como um endofenótipo do TB.

REFERÊNCIAS

- Amaral, D. G., Bauman, M. D., Capitanio, J. P., Lavenex, P., Mason, W. A., Mauldin-Jourdain, M. L., et al. (2003). The amygdala: Is it an essential component of the neural network for social cognition? *Neuropsychologia*, *41*(4), 517-522.
- Anisman, H. (2009). Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: Implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, *34*(1), 4-20.
- Aroniadou-Anderjaska, V., Fritsch, B., Qashu, F., & Braga, M. F. (2008). Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Res*, *78*(2-3), 102-116.
- Bachevalier, J., & Malkova, L. (2006). The amygdala and development of social cognition: Theoretical comment on Bauman, Toscano, Mason, Lavenex, and Amaral (2006). *Behav Neurosci*, *120*(4), 989-991.
- Bender, R. E., Alloy, L. B., Sylvia, L. G., Urosevic, S., & Abramson, L. Y. (2010). Generation of life events in bipolar spectrum disorders: A re-examination and extension of the stress generation theory. *J Clin Psychol*, *66*(9), 907-926.
- Boye, B., Bentsen, H., Ulstein, I., Notland, T. H., Lersbryggen, A., Lingjaerde, O., et al. (2001). Relatives' distress and patients' symptoms and behaviours: A prospective study of patients with schizophrenia and their relatives. *Acta Psychiatr Scand*, *104*(1), 42-50.
- Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., et al. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in

- posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse: A preliminary report. *Biol Psychiatr*, 41(1), 23-32.
- Brown, G. R., McBride, L., Bauer, M. S., & Williford, W. O. (2005). Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder: A replication study in U.S. veterans. *J Affect Disord*, 89(1-3), 57-67.
- Carballo, J. J., Harkavy-Friedman, J., Burke, A. K., Sher, L., Baca-Garcia, E., Sullivan, G. M., et al. (2008). Family history of suicidal behavior and early traumatic experiences: Additive effect on suicidality and course of bipolar illness? *J Affect Disord*, 109(1-2), 57-63.
- Carver, C. S. (1997). You want to measure coping but your protocol's too long: Consider the brief COPE. *Int J Behav Med*, 4(1), 92-100.
- Carver, C. S. (2007). *Brief COPE*. Coral Gables, FL: University of Miami. Retrieved from <http://www.psy.miami.edu/faculty/ccarver/sclBrCOPE.html>
- Carver, C. S., & Connor-Smith, J. (2010). Personality and coping. *Annu Rev Psychol*, 61, 679-704.
- Carver, C. S., Scheier, M. F., & Weintraub, J. K. (1989). Assessing coping strategies: A theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol*, 56(2), 267-283.
- Clark, M. A., Rogers, M. L., Armstrong, G. F., Rakowski, W., & Kviz, F. J. (2008). Differential response effects of data collection mode in a cancer screening study of unmarried women ages 40-75 years: A randomized trial. *BMC Med Res Methodol*, 8, 10.
- Compas, B. E. (2006). Psychobiological processes of stress and coping: Implications for resilience in children and adolescents - Comments on the papers of Romeo & McEwen and Fisher et al. *Ann N Y Acad Sci*, 1094, 226-234.

- Del-Ben, C. M., Vilela, J. A., Crippa, J. A., Hallak, J. E. C., Labati, C. M., & Zuardi, A. W. (2001). Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV – Clinical Version translated into Portuguese. *J Bras Psiquiatr*, 23(3), 156-159.
- Dienes, K. A., Hammen, C., Henry, R. M., Cohen, A. N., & Daley, S. E. (2006). The stress sensitization hypothesis: Understanding the course of bipolar disorder. *J Affect Disord*, 95(1-3), 43-49.
- Etain, B., Henry, C., Bellivier, F., Mathieu, F., & Leboyer, M. (2008). Beyond genetics: Childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 10(8), 867-876.
- Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2003). Heterogeneity and the genetics of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 123C(1), 1-9.
- Folkman, S., Lazarus, R. S., Gruen, R. J., & DeLongis, A. (1986). Appraisal, coping, health status, and psychological symptoms. *J Pers Soc Psychol*, 50(3), 571-579.
- Frazier, J. A., Chiu, S., Breeze, J. L., Makris, N., Lange, N., Kennedy, D. N., et al. (2005). Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatr*, 162(7), 1256-1265.
- Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res*, 39(2), 147-165.
- Garno, J. L., Goldberg, J. F., Ramirez, P. M., & Ritzler, B. A. (2005). Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *J Br Psiquiatr*, 186, 121-125.
- Garrett, A., & Chang, K. (2008). The role of the amygdala in bipolar disorder development. *Dev Psychopathol*, 20(4), 1285-1296.
- Grassi-Oliveira, R., Ashy, M., & Stein, L. M. (2008). Psychobiology of childhood maltreatment: Effects of allostatic load? *Rev Bras Psiquiatr*, 30(1), 60-68.
- Grassi-Oliveira, R., Daruy-Filho, L., & Brietzke, E. (2008). Coping como função executiva. *Psico (Porto Alegre)*, 39(3), 275-281.

- Grassi-Oliveira, R., Daruy-Filho, L., & Brietzke, E. (2010). New perspectives on coping in Bipolar Disorder. *Psychol & Neurosci*, 3(2), 161-165.
- Grassi-Oliveira, R., Stein, L. M., & Pezzi, J. C. (2006). Tradução e validação de conteúdo da versão em português do *Childhood Trauma Questionnaire*. *Rev Saúde Publica*, 40(2), 249-255.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- Heim, C., Newport, D. J., Bonsall, R., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2001). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatr*, 158(4), 575-581.
- Kapczinski, F., Vieta, E., Andreazza, A. C., Frey, B. N., Gomes, F. A., Tramontina, J., et al. (2008). Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*, 32(4), 675-692.
- Kauer-Sant'Anna, M., Tramontina, J., Andreazza, A. C., Cereser, K., da Costa, S., Santin, A., et al. (2007). Traumatic life events in bipolar disorder: Impact on BDNF levels and psychopathology. *Bipolar Disord*, 9(Suppl. 1), 128-135.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer.
- Leverich, G. S., McElroy, S. L., Suppes, T., Keck, P. E., Jr., Denicoff, K. D., Nolen, W. A., et al. (2002). Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatr*, 51(4), 288-297.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Marchand, W. R., Wirth, L., & Simon, C. (2005). Adverse life events and pediatric bipolar disorder in a community mental health setting. *Community Ment Health J*, 41(1), 67-75.

- McIntyre, R. S., Soczynska, J. K., Mancini, D., Lam, C., Woldeyohannes, H. O., Moon, S., et al. (2008). The relationship between childhood abuse and suicidality in adult bipolar disorder. *Violence Vict*, 23(3), 361-372.
- Post, R. M., & Leverich, G. S. (2006). The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: The need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. *Dev Psychopathol*, 18(4), 1181-1211.
- Ribeiro, J., & Rodrigues, A. (2004). Questões acerca do *coping*: A propósito do estudo de adaptação do BRIEF Cope. *Psicol, Saúde Doenças*, 5(1), 3-15.
- Ritchie, K., Jaussent, I., Stewart, R., Dupuy, A. M., Courtet, P., Malafosse, A., et al. (in press). Adverse childhood environment and late-life cognitive functioning. *Int J Geriatr Psychiatry*.
- Rohleder, N., Joksimovic, L., Wolf, J. M., & Kirschbaum, C. (2004). Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatr*, 55(7), 745-751.
- Savitz, J. B., van der Merwe, L., Stein, D. J., Solms, M., & Ramesar, R. S. (2008). Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: Genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disord*, 10(4), 479-494.
- Seidl, E. M. F., Tróccoli, B. T., & Zannon, C. M. L. C. (2001). Análise fatorial de uma medida de estratégias de enfrentamento. *Psicol Teor Pesqui*, 17(3), 225-234.
- Sesar, K., Simic, N., & Barisic, M. (2010). Multi-type childhood abuse, strategies of coping, and psychological adaptations in young adults. *Croat Med J*, 51(5), 406-416.
- Shekhar, A., Truitt, W., Rainnie, D., & Sajdyk, T. (2005). Role of stress, corticotrophin releasing factor (CRF) and amygdala plasticity in chronic anxiety. *Stress*, 8(4), 209-219.

- Stein, M. B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M. G., & McClarty, B. (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med*, 27(4), 951-959.
- Sweeney, K. (2008). Crisis decision theory: Decisions in the face of negative events. *Psychol Bull*, 134(1), 61-76.
- Tanji, J., & Hoshi, E. (2008). Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol Rev*, 88(1), 37-57.
- Vilela, J. A., Crippa, J. A., Del-Ben, C. M., & Loureiro, S. R. (2005). Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res*, 38(9), 1429-1439.
- Walsh, K., Fortier, M. A., & Dilillo, D. (2010). Adult coping with childhood sexual abuse: A theoretical and empirical review. *Aggress Violent Behav*, 15(1), 1-13.
- Weniger, G., Lange, C., Sachsse, U., & Irle, E. (2008). Amygdala and hippocampal volumes and cognition in adult survivors of childhood abuse with dissociative disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 118(4), 281-290.
- Williams, P. G., Suchy, Y., & Rau, H. K. (2009). Individual differences in executive functioning: Implications for stress regulation. *Ann Behav Med*, 37(2), 126-140.
- Woon, F. L., & Hedges, D. W. (2008). Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Hippocampus*, 18(8), 729-736.
- Yehuda, R., Golier, J. A., & Kaufman, S. (2005). Circadian rhythm of salivary cortisol in Holocaust survivors with and without PTSD. *Am J Psychiatr*, 162(5), 998-1000.
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *J Br Psiquiatr*, 133, 429-435.
- Yulug, B., Ozan, E., Gonul, A. S., & Kilic, E. (2009). Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: A minireview. *Brain Res Bull*, 78(6), 267-269.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Transtorno Bipolar (TB) possui características psicopatológicas que o tornam um especial campo de interesse na área de saúde. Além de sua alta prevalência, estimada entre 1% a 4% da população (Belmaker, 2004), possui caráter inexoravelmente crônico e, em grande parte das vezes, acompanhado de piora progressiva (Duffy, 2010; Kapczinski et al., 2009). Além disso, as estratégias de tratamento farmacológicas e psicoterápicas utilizadas no controle de episódios agudos e, principalmente, na profilaxia de novos episódios apresentam apenas resultados parciais (Perlis et al., 2006). Reflexo disso, o custo individual e para os sistemas de saúde envolvidos no acompanhamento de pacientes portadores de TB são elevados, secundários ao grande número de internações, recorrências e necessidade de acompanhamento vitalício e frequente, muitas vezes especializado (Dilsaver, 2010).

Por esse fato, a pesquisa das variáveis que estão envolvidas no direcionamento do curso do TB é de grande importância para tornar as estratégias de ação no tratamento do transtorno mais efetivas e mais precocemente aplicáveis. É desejável, assim, que ao diagnosticar-se um indivíduo com TB, os esforços terapêuticos concentrem-se não só no tratamento farmacológico do transtorno, mas também no manejo precoce de fatores de risco para um pior curso de doença. Nesse sentido, a intervenção precoce poderia ser dirigida aos fatores de risco envolvidos com o início do transtorno, mesmo antes de seu quadro prodrômico.

O modelo de carga alostática no TB apresenta-se como uma forma robusta de explicar o deterioro clínico progressivo do transtorno no decorrer do tempo de doença. Inúmeras variáveis, como um grande número de episódios agudos de humor, ciclagem rápida, má adesão ao tratamento, atuam como preditores clínicos de um pior curso do transtorno. Além delas, outros fatores externos ao quadro psicopatológico podem servir como incentivadores

da carga alostática como, por exemplo, o estresse (Kapczinski et al., 2008; Post & Leverich, 2006).

O estresse é central no processo fisiopatológico do TB e no seu curso clínico. A modulação da resposta ao estresse no TB é um tópico pouco estudado na literatura. Intervenções direcionadas para a redução do impacto negativo do estresse no transtorno podem constituir-se em uma estratégia capaz de melhorar o seu curso (Britvic, Lapenda, Anticevic, & Kekez, 2009), reduzindo o número de episódios, evitando comportamentos desadaptativos e preservando habilidades cognitivas. Para que as intervenções sejam desenhadas, é necessária a compreensão dos diferentes moduladores do estresse, tais como componentes neuroestruturais e neurofisiológicos, bem como seus correlatos cognitivos e comportamentais. O *coping*, por ser um mecanismo central na adaptação ao estresse, se oferece como um bom candidato a alvo de intervenções terapêuticas. O desenvolvimento dessas intervenções, porém, é limitado pela escassez de estudos abordando o *coping* nesse processo.

Eventos de vida negativos recentes atuam como gatilhos no início do TB (Ostiguy et al., 2009), e na ocorrência de novos episódios (Alloy et al., 2005; Proudfoot, Doran, Manicavasagar, & Parker, 2010), e diminuem a resposta ao tratamento (Yan-Meier et al., 2010). Da mesma forma, um subtipo específico de eventos negativos - aqueles vivenciados na infância - também contribuem para o peso alostático (Grassi-Oliveira, Ashy, & Stein, 2008), com conseqüente impacto no curso da doença. Segundo Garno, Goldberg, Ramirez e Ritzler (2005), mais da metade dos pacientes com transtorno bipolar foram submetidos a alguma forma de abuso ou negligência durante a infância, dados semelhantes aos encontrados na amostra apresentada na Seção Empírica I.

A revisão sistemática realizada nessa dissertação procurou estabelecer os detalhes do impacto da ocorrência de MTI no curso do TB. A síntese dos diversos estudos analisados

solidifica a hipótese de que o curso do TB se apresenta pior em indivíduos expostos a MTI. Os maus-tratos predizem um padrão de doença caracterizado por um início precoce, ciclagem rápida e recorrência. Nos episódios agudos de humor, esses indivíduos apresentam sintomatologia mais agravada e com baixa resposta ao tratamento, com conseqüente maior necessidade de internações psiquiátricas e maior número de tentativas de suicídio. Esses achados tornam os indivíduos bipolares com histórico de MTI uma população de risco para um desfecho não-benigno de doença, incluindo a presença de um maior risco para transtornos comórbidos.

Embora os mecanismos envolvidos na associação entre MTI e TB não sejam compreendidos em detalhes, sugere-se que alterações neurofuncionais associadas com o estresse precoce, como memória (Ritchie et al., in press), atenção e funcionamento executivo (Savitz, van der Merwe, Stein, Solms, & Ramesar, 2008), achados corroborados por estudos imagéticos (Bremner et al., 1997; Stein, Koverola, Hanna, Torchia, & McClarty, 1997; Woon & Hedges, 2008) e amígdala (Weniger, Lange, Sachsse, & Irle, 2008), estão provavelmente implicadas (Etain, Henry, Bellivier, Mathieu, & Leboyer, 2008; Panzer, 2008).

Essas mesmas estruturas, especialmente as localizadas no córtex pré-frontal, e associadas ao funcionamento executivo, estão vinculadas ao processamento cognitivo necessário para que ocorram esforços de *coping* frente a situações estressoras (Grassi-Oliveira, Daruy-Filho, & Brietzke, 2008). As estratégias e estilos de *coping* estão inseridos, dentro do modelo de carga alostática, como os moderadores da associação entre a exposição a eventos estressores e o impacto alostático desses eventos no TB.

Estratégias de *coping* focalizados na resolução de problemas (redução da estimulação, priorização de tarefas, redução do número de tarefas para quantidades realistas) foram relacionadas à redução do risco de um novo episódio de humor (Lam, Wong, & Sham, 2001). Esse mesmo estudo, realizado com pacientes bipolares, encontrou uma associação entre

estratégias de humor focalizadas na emoção, particularmente uso de álcool e comportamentos de esquiva, e um padrão de maior recorrência de episódios depressivos. Esses mesmos achados são replicados em outros estudos (Christensen & Kessing, 2005; Knowles, Tai, Christensen, & Bentall, 2005). Ainda, a adesão do paciente ao tratamento está diretamente ligada a estratégias de *coping* vinculadas à aceitação do problema, em detrimento de sua negação (Greenhouse, Meyer, & Johnson, 2000).

Ao não conseguir se utilizar de estratégias eficientes de *coping* para manejar eventos de vida adversos, cria-se uma nova variável de vulnerabilidade ao estresse dentro da psicopatologia do TB. Assim, a existência de disfunções neuropsicológicas e neurofuncionais resultam em um padrão disfuncional de *coping*. Ao deparar-se com um evento estressor, e não conseguindo manejá-lo adequadamente, aumentam os prejuízos neurocognitivos vinculados ao estresse, em um modelo de retroalimentação positiva.

Embora o TB seja um fator diretamente associado a prejuízos em estruturas pré-frontais e amigdalianas, bem como a prejuízos em vários processos cognitivos envolvidos com o *coping* (Almeida et al., 2009; Berretta, Pantazopoulos, & Lange, 2007; Lopez-Larson, DelBello, Zimmerman, Schwiers, & Strakowski, 2002; Lyoo et al., 2004), eventos traumáticos ocorridos durante o processo de neurodesenvolvimento podem ter igual ou maior impacto sobre a cognição desses indivíduos (Teicher et al., 2004).

Pacientes bipolares que experimentaram durante a sua infância formas graves de maus-tratos possuem como característica dificuldades na escolha de estratégias de *coping* focalizadas no problema, ou mesmo estilos de *coping* mais. Assim, sugere-se que os indivíduos que não possuem o peso alostático de eventos traumáticos no período de desenvolvimento neuropsicológico possuem maiores chances de escolherem estratégias de *coping* mais adaptativas para manejar o estresse de maneira positiva, e assim diminuir o

impacto daquele evento em sua carga alostática. Desenha-se, nesse caso, a possibilidade de um padrão mais benigno de curso de doença.

Por sua vez, indivíduos que experimentaram MTI, ao utilizarem estratégias de *coping* focalizadas no controle emocional, e estilos de *coping* desadaptativos entram em um círculo vicioso, representado na **Figura 1** da Seção Empírica I, onde a submissão a eventos estressores durante o curso do TB gera um impacto maior sobre o indivíduo, com prejuízos cognitivos que serão responsáveis por uma crescente e acumulativa dificuldade de manejo de novos eventos.

O reconhecimento do *coping* e da presença de MTI como preditores de vulnerabilidade em pacientes portadores de TB poderá auxiliar nos esforços de estadiamento do transtorno (Kapczinski et al., 2009), ao definir claramente esses indivíduos como uma população de risco.

Ainda, os achados desse estudo abrem a possibilidade de importantes campos de intervenção psicossocial no TB. A detecção precoce da ocorrência de abuso ou negligência antes do surgimento da primeira sintomatologia do transtorno cria uma janela de oportunidade, onde intervenções poderão influenciar no curso do transtorno (Andersen, 2003). O *coping* mostra-se, da mesma forma, um importante ponto de vulnerabilidade e moderador do curso do TB. Portanto, um excelente campo de intervenção (Parikh et al., 2007) onde indivíduos, ao desenvolverem o uso de modos de *coping* mais adaptativos através de, por exemplo, treinamento cognitivo voltado ao funcionamento executivo (Martin, Clare, Altgassen, Cameron, & Zehnder, 2011), diminuam a carga alostática ao longo da doença.

A pesquisa relacionando o papel do estresse no TB proporciona, pelo caráter complexo de interações entre as variáveis envolvidas, um extenso campo de investigação em diversas áreas de conhecimento. Serão necessários mais estudos a fim de investigar os mecanismos fisiológicos e neuropsicológicos que mediam as diversas variáveis do modelo de

carga alostática para o transtorno bipolar, bem como estabelecer as especificidades dos fatores envolvidos nos prejuízos cognitivos e clínicos causados pelo estresse.

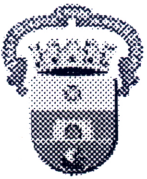
REFERÊNCIAS

- Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Urosevic, S., Walshaw, P. D., Nusslock, R., & Neeren, A. M. (2005). The psychosocial context of bipolar disorder: Environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clin Psychol Rev*, 25(8), 1043-1075.
- Almeida, J. R., Akkal, D., Hassel, S., Travis, M. J., Banihashemi, L., Kerr, N., et al. (2009). Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: Significant effects of gender and trait anxiety. *Psychiatry Res*, 171(1), 54-68.
- Andersen, S. L. (2003). Trajectories of brain development: Point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev*, 27(1-2), 3-18.
- Belmaker, R. H. (2004). Bipolar disorder. *N Engl J Med*, 351(5), 476-486.
- Berretta, S., Pantazopoulos, H., & Lange, N. (2007). Neuron numbers and volume of the amygdala in subjects diagnosed with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatr*, 62(8), 884-893.
- Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., et al. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse: A preliminary report. *Biol Psychiatr*, 41(1), 23-32.
- Britvic, D., Lapenda, B., Anticevic, V., & Kekez, V. (2009). Psychosocial intervention as the additional therapy for bipolar affective disorder: A case report. *Psychiatr Danub*, 21(1), 75-81.
- Christensen, M. V., & Kessing, L. V. (2005). Clinical use of coping in affective disorder, a critical review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 1(1), 20.

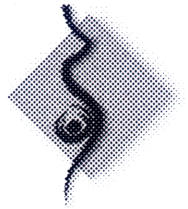
- Dilsaver, S. C. (2010). An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *J Affect Disord*, *129*(1-3), 79-83.
- Duffy, A. (2010). The early natural history of bipolar disorder: What we have learned from longitudinal high-risk research. *Can J Psychiatr*, *55*(8), 477-485.
- Etain, B., Henry, C., Bellivier, F., Mathieu, F., & Leboyer, M. (2008). Beyond genetics: Childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, *10*(8), 867-876.
- Garno, J. L., Goldberg, J. F., Ramirez, P. M., & Ritzler, B. A. (2005). Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *J Br Psychiatr*, *186*, 121-125.
- Grassi-Oliveira, R., Ashy, M., & Stein, L. M. (2008). Psychobiology of childhood maltreatment: Effects of allostatic load? *Rev Bras Psiquiatr*, *30*(1), 60-68.
- Grassi-Oliveira, R., Daruy-Filho, L., & Brietzke, E. (2008). Coping como função executiva. *Psico (Porto Alegre)*, *39*(3), 275-281.
- Greenhouse, W. J., Meyer, B., & Johnson, S. L. (2000). Coping and medication adherence in bipolar disorder. *J Affect Disord*, *59*(3), 237-241.
- Kapczinski, F., Dias, V. V., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B. N., Grassi-Oliveira, R., Colom, F., et al. (2009). Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*, *9*(7), 957-966.
- Kapczinski, F., Vieta, E., Andreazza, A. C., Frey, B. N., Gomes, F. A., Tramontina, J., et al. (2008). Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*, *32*(4), 675-692.
- Knowles, R., Tai, S., Christensen, I., & Bentall, R. (2005). Coping with depression and vulnerability to mania: A factor analytic study of the Nolen-Hoeksema (1991) Response Styles Questionnaire. *Br J Clin Psychol*, *44*(1), 99-112.
- Lam, D., Wong, G., & Sham, P. (2001). Prodromes, coping strategies and course of illness in bipolar affective disorder: A naturalistic study. *Psychol Med*, *31*(8), 1397-1402.

- Lopez-Larson, M. P., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Schwiers, M. L., & Strakowski, S. M. (2002). Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatr*, *52*(2), 93-100.
- Lyoo, I. K., Kim, M. J., Stoll, A. L., Demopulos, C. M., Parow, A. M., Dager, S. R., et al. (2004). Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatr*, *55*(6), 648-651.
- Martin, M., Clare, L., Altgassen, A. M., Cameron, M. H., & Zehnder, F. (2011). Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, *1*, CD006220.
- Ostiguy, C. S., Ellenbogen, M. A., Linnen, A. M., Walker, E. F., Hammen, C., & Hodgins, S. (2009). Chronic stress and stressful life events in the offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord*, *114*(1-3), 74-84.
- Panzer, A. (2008). The neuroendocrinological sequelae of stress during brain development: The impact of child abuse and neglect. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*, *11*(1), 29-34.
- Parikh, S. V., Velyvis, V., Yatham, L., Beaulieu, S., Cervantes, P., Macqueen, G., et al. (2007). Coping styles in prodromes of bipolar mania. *Bipolar Disord*, *9*(6), 589-595.
- Perlis, R. H., Ostacher, M. J., Patel, J. K., Marangell, L. B., Zhang, H., Wisniewski, S. R., et al. (2006). Predictors of recurrence in bipolar disorder: Primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatr*, *163*(2), 217-224.
- Post, R. M., & Leverich, G. S. (2006). The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: The need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. *Dev Psychopathol*, *18*(4), 1181-1211.

- Proudfoot, J., Doran, J., Manicavasagar, V., & Parker, G. (2010, November). The precipitants of manic/hypomanic episodes in the context of bipolar disorder: A review. *J Affect Disord*.
- Ritchie, K., Jaussent, I., Stewart, R., Dupuy, A. M., Courtet, P., Malafosse, A., et al. (in press). Adverse childhood environment and late-life cognitive functioning. *Int J Geriatr Psychiatry*.
- Savitz, J. B., van der Merwe, L., Stein, D. J., Solms, M., & Ramesar, R. S. (2008). Neuropsychological task performance in bipolar spectrum illness: Genetics, alcohol abuse, medication and childhood trauma. *Bipolar Disord*, *10*(4), 479-494.
- Stein, M. B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M. G., & McClarty, B. (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med*, *27*(4), 951-959.
- Teicher, M. H., Dumont, N. L., Ito, Y., Vaituzis, C., Giedd, J. N., & Andersen, S. L. (2004). Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. *Biol Psychiatr*, *56*(2), 80-85.
- Weniger, G., Lange, C., Sachsse, U., & Irle, E. (2008). Amygdala and hippocampal volumes and cognition in adult survivors of childhood abuse with dissociative disorders. *Acta Psychiatr Scand*, *118*(4), 281-290.
- Woon, F. L., & Hedges, D. W. (2008). Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Hippocampus*, *18*(8), 729-736.
- Yan-Meier, L., Eberhart, N. K., Hammen, C. L., Gitlin, M., Sokolski, K., & Altshuler, L. (2010). Stressful life events predict delayed functional recovery following treatment for mania in bipolar disorder. *Psychiatry Res*, *186*(2-3), 267-271.



Prefeitura Municipal de Porto Alegre
Secretaria Municipal da Saúde
Hospital Materno Infantil Presidente Vargas



Porto Alegre, 12 de Novembro de 2009.

Ilmo (a) Sr. (a)
Rodrigo Grassi de Oliveira

Informamos que o projeto de pesquisa intitulado "Carga alostática, cognição e estratégias de enfrentamento no curso do transtorno bipolar" do(a)s pesquisador(a) Rodrigo Grassi de Oliveira, protocolado neste CEP sob nº 31/09, foi **Aprovado**, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HMIPV, em 11/11/2009 estando ética e metodologicamente adequado às Diretrizes e Normas Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – (Resolução 196/96) – do Conselho Nacional de Saúde. Informamos que os autores deverão encaminhar relatórios semestrais sobre o andamento do projeto, bem como relatório final quando do término do mesmo.

Atenciosamente,

Dr Ricardo Meyer
Presidente do Comitê de Ética em
Pesquisa/HMIPV



ANEXO B

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-1317/09

Porto Alegre, 09 de outubro de 2009.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 09/04810 intitulado **“Carga alostática, cognição e estratégias de enfrentamento no curso do transtorno bipolar”**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Roberto Goldim
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Prof. Rodrigo Grassi de Oliveira
FAPSI
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central

Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep