

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**CURSO DE MEDICINA**

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de  
Curso**

Declaro que o trabalho intitulado mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas com transtorno bipolar: uma revisão sistemática realizado pela aluna Anna Lais Teixeira dos Santos está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Assinatura do Orientador do Trabalho



**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**CURSO DE MEDICINA**

**Anna Lais Teixeira dos Santos**

**MORTALIDADE POR DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM  
PESSOAS COM TRANSTORNO BIPOLAR: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**São Paulo**

**2024**

**Anna Lais Teixeira dos Santos**

**MORTALIDADE POR DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM  
PESSOAS COM TRANSTORNO BIPOLAR: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Medicina da  
Universidade Santo Amaro – UNISA,  
como requisito parcial para obtenção do  
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves

**São Paulo**

**2024**

## Ficha Catalográfica

S233m	<p>Santos, Anna Lais Teixeira dos Mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas com transtorno bipolar: uma revisão sistemática / Anna Lais Teixeira dos Santos. – São Paulo, 2024.</p> <p>24 p. : il., P&amp;B. Orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves.</p> <p>TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024. Bibliografia incluída.</p> <p>1. Bipolar. 2. Mortalidade. 3. Doenças cardiovascular. I. Neves, Lucas Melo. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 616.12</p>
-------	--

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304



**Anna Lais Teixeira dos Santos**

**MORTALIDADE POR DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM  
PESSOAS COM TRANSTORNO BIPOLAR: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves

São Paulo, 12 de Novembro de 2024

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Orientador

Profa. Dr. Debora Driemeyer Wilbert

Avaliador

Prof. Esp. Décio Gilberto Natrielli Filho

Avaliador

**Conceito Final**

---

Anna Lais Teixeira dos Santos, Dr. Lucas Melo Neves. *Mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas com transtorno bipolar: uma revisão sistemática*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O transtorno bipolar (TB) é um transtorno crônico e complexo caracterizado por alterações de humor: episódios maníacos, hipomaníacos e depressivos. A população com TB apresenta uma mortalidade de duas a três vezes maior do que a população em geral. Estudos com meta-análise mostraram que as chances de morte por doenças cardiovasculares aumentam em pacientes com TB. Contudo, os estudos não trouxeram as sub causas de morte por doença cardiovascular e quais seriam suas contribuições para a mortalidade em pacientes com TB. **OBJETIVOS:** O presente trabalho teve como objetivo revisar a literatura e sumirizar as diferentes sub causas de mortalidade por doenças cardiovasculares em TB. **METODOLOGIA:** Essa revisão sistemática foi formulada com base no protocolo PRISMA. Foram usadas três plataformas de busca (Web of Science, Pubmed e Embase) com os seguintes principais descritores: 'Mortality', Bipolar disorder e 'Cardiovascular' com operador booleano AND. Dois revisores independentes selecionaram os artigos pertinentes e um terceiro ficou responsável por possíveis divergências na escolha dos estudos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Um total de 21 estudos foram selecionados para compor o estudo. A maioria (n=15) abordou a doença cardiovascular de forma genérica, revelando uma taxa de mortalidade excessiva para transtornos bipolares 2,0 a 3,0 vezes maior comparado com a população geral. O restante dos estudos abordou várias doenças cardiovasculares que contribuem com valores diferentes para o excesso de mortalidade como morte cardíaca súbita (4,1 vezes), aterosclerose (2,3 vezes) e doença cardíaca isquêmica (1,7 vezes). **CONCLUSÃO:** O presente estudo reiterou o excesso de mortalidade cardiovascular em indivíduos com bipolaridade adicionando dados de doenças específicas como morte cardíaca súbita, isquemia cardíaca e aterosclerose, principais responsáveis por mortes cardiovasculares neste grupo.

**Palavras-chave:** Transtorno bipolar, mortalidade, doença cardiovascular.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Bipolar disorder (BD) is a specific and complex disorder characterized by mood changes: manic, hypomanic and depressive episodes. The population with TB has a mortality rate two to three times higher than the general population. Meta-analysis studies have shown that the chances of death from cardiovascular diseases increase in patients with TB. However, the studies did not address the sub-causes of death from cardiovascular disease and what their contributions to mortality in TB patients would be. **OBJECTIVE:** The present work aims to systematize the different sub-causes of mortality from cardiovascular diseases in TB. **METHODS:** This systematic review was formulated based on the PRISMA protocol. Three search platforms were used (Web of Science, Pubmed and Embase) with the following main descriptors: 'Mortality', Bipolar disorder and 'Cardiovascular' with Boolean operator AND. Two independent reviewers selected the relevant articles and a third was responsible for possible differences in the choice of studies. **RESULTS AND DISCUSSION:** A total of 21 studies were selected to compose the study. The majority (n=15) addressed cardiovascular disease in a generic way, revealing an excess mortality rate for bipolar disorders 2.0 to 3.0 times higher compared to the general population. The remaining studies addressed several cardiovascular diseases that contribute with different values to excess mortality such as sudden cardiac death (4.1 times), atherosclerosis (2.3 times) and ischemic heart disease (1.7 times). **CONCLUSION:** The present study reiterated the excess cardiovascular mortality in individuals with bipolar disorder by adding data on specific diseases such as sudden cardiac death, cardiac ischemia and atherosclerosis, which are mainly responsible for cardiovascular deaths in this group.

**KEYWORDS:** Bipolar disorder, mortality, cardiovascular disease.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. METODOLOGIA</b> .....	2
<b>2.1. Etapas de desenvolvimento da revisão sistemática e meta-análise</b> .	2
<b>2.2. Pesquisa e seleção de estudos</b> .....	2
<b>2.3. Critérios de elegibilidade</b> .....	3
<b>2.4. Extração dos dados</b> .....	3
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	3
<b>4. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	9
<b>5. REFERÊNCIAS</b> .....	12

# MORTALIDADE POR DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM PESSOAS COM TRANSTORNO BIPOLAR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

SANTOS, Anna Lais<sup>1</sup>

NEVES, Lucas Melo<sup>2</sup>

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O transtorno bipolar (TB) é um transtorno crônico e complexo caracterizado por alterações de humor: episódios maníacos, hipomaníacos e depressivos. A população com TB apresenta uma mortalidade de duas a três vezes maior do que a população em geral. Estudos com meta-análise mostraram que as chances de morte por doenças cardiovasculares aumentam em pacientes com TB. Contudo, os estudos não trouxeram as sub causas de morte por doença cardiovascular e quais seriam suas contribuições para a mortalidade em pacientes com TB. **OBJETIVOS:** O presente trabalho teve como objetivo revisar a literatura e sumirizar as diferentes sub causas de mortalidade por doenças cardiovasculares em TB. **METODOLOGIA:** Essa revisão sistemática foi formulada com base no protocolo PRISMA. Foram usadas três plataformas de busca (Web of Science, Pubmed e Embase) com os seguintes principais descritores: 'Mortality', Bipolar disorder e 'Cardiovascular' com operador booleano AND. Dois revisores independentes selecionaram os artigos pertinentes e um terceiro ficou responsável por possíveis divergências na escolha dos estudos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Um total de 21 estudos foram selecionados para compor o estudo. A maioria (n=15) abordou a doença cardiovascular de forma genérica, revelando uma taxa de mortalidade excessiva para transtornos bipolares 2,0 a 3,0 vezes maior comparado com a população geral. O restante dos estudos abordou várias doenças cardiovasculares que contribuem com valores diferentes para o excesso de mortalidade como morte cardíaca súbita (4,1 vezes), aterosclerose (2,3 vezes) e doença cardíaca isquêmica (1,7 vezes). **CONCLUSÃO:** O presente estudo reiterou o excesso de mortalidade cardiovascular em indivíduos com bipolaridade adicionando dados de doenças específicas como morte cardíaca súbita, isquemia cardíaca e aterosclerose, principais responsáveis por mortes cardiovasculares neste grupo.

**Palavras-chave:** Transtorno bipolar, mortalidade, doença cardiovascular.

---

<sup>1</sup> Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro. [banna.unisa@gmail.com](mailto:banna.unisa@gmail.com)

<sup>2</sup> Docente curso de Medicina da Universidade Santo Amaro. [lmneves@prof.unisa.br](mailto:lmneves@prof.unisa.br)

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Bipolar disorder (BD) is a specific and complex disorder characterized by mood changes: manic, hypomanic and depressive episodes. The population with TB has a mortality rate two to three times higher than the general population. Meta-analysis studies have shown that the chances of death from cardiovascular diseases increase in patients with TB. However, the studies did not address the sub-causes of death from cardiovascular disease and what their contributions to mortality in TB patients would be. **OBJECTIVE:** The present work aims to systematize the different sub-causes of mortality from cardiovascular diseases in TB. **METHODS:** This systematic review was formulated based on the PRISMA protocol. Three search platforms were used (Web of Science, Pubmed and Embase) with the following main descriptors: 'Mortality', Bipolar disorder and 'Cardiovascular' with Boolean operator AND. Two independent reviewers selected the relevant articles and a third was responsible for possible differences in the choice of studies. **RESULTS AND DISCUSSION:** A total of 21 studies were selected to compose the study. The majority (n=15) addressed cardiovascular disease in a generic way, revealing an excess mortality rate for bipolar disorders 2.0 to 3.0 times higher compared to the general population. The remaining studies addressed several cardiovascular diseases that contribute with different values to excess mortality such as sudden cardiac death (4.1 times), atherosclerosis (2.3 times) and ischemic heart disease (1.7 times). **CONCLUSION:** The present study reiterated the excess cardiovascular mortality in individuals with bipolar disorder by adding data on specific diseases such as sudden cardiac death, cardiac ischemia and atherosclerosis, which are mainly responsible for cardiovascular deaths in this group.

**KEYWORDS:** Bipolar disorder, mortality, cardiovascular disease.

## 1. INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é um transtorno crônico e complexo caracterizado por alterações de humor: episódios maníacos, hipomaníacos e depressivos<sup>1</sup>. Além de ser uma das principais causas de incapacidade no mundo, a população com TB apresenta prevalência para doenças cardiovasculares até 5 vezes maior do que a população geral <sup>2</sup>. Adicionalmente, as taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares no TB são de duas a três vezes maiores do que na população em geral <sup>3</sup>.

Embora muitos estudos combinem dados de mortalidade por várias doenças cardiovasculares, está bem estabelecido que as taxas de mortalidade distintas variam, como na doença cardíaca isquêmica e no acidente vascular cerebral, que foram responsáveis por mais de 9 milhões e 6 milhões de mortes, respectivamente, em 2019 <sup>4</sup>. Adicionalmente, no ano de 2019 outras causas de morte por doenças cardiovasculares, como doença cardíaca hipertensiva (1 milhão de mortes), cardiomiopatia e miocardite (238.000 mortes), aneurisma da aorta (172.000 mortes), doença degenerativa da válvula mitral (34.000 mortes), endocardite (66.000 mortes) e doença arterial periférica (74.000 mortes) contribuíram de diversas maneiras para a elevada taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares <sup>4</sup>.

De fato, diferentes estudos de revisão sistemática apontaram as chances aumentadas de morte por doença cardiovascular em pessoas com TB. Assim, foi evidenciado que pacientes com transtornos mentais específicos (depressão, ansiedade, esquizofrenia e TB) apresentam pior atendimento aos diferentes fatores de risco cardiovasculares, em comparação com a população sem transtorno mental, especificamente, os indivíduos com TB e depressão usam menos hipolipemiantes e anti-hipertensivos em relação à população geral <sup>5</sup>. Adicionalmente, outra meta análise apontou um aumento no risco de hipertensão arterial de 27% entre pessoas com TB <sup>6</sup>, além de risco aumentado de mortalidade de 26% pós síndrome coronariana aguda em pessoas com TB em relação àqueles sem transtorno mental <sup>7</sup>. No ano de 2023, foi analisado a mortalidade geral e por causas específicas em doenças com TB, mostrando um aumento na mortalidade por causas cardiovasculares de 1,76 nessa população, porém não

foi especificado quais seriam as diferentes doenças que compõem o grupo das doenças cardiovasculares <sup>1</sup>.

Dentre as causas de morte que se destacam em indivíduos com TB em comparação à população geral estão as por causas cardiovasculares visto que há uma maior prevalência de condições e risco cardiovascular modificáveis além de uma taxa de mortalidade cardiovascular duas vezes maior nesse grupo em relação à população geral.

Apesar das evidências, são raras as pesquisas de revisão sistemática que abordam os subtipos das causas de mortalidade por doenças cardiovasculares neste grupo. Sendo assim, o presente estudo tratou-se de uma revisão sistemática sobre as diferentes causas de mortalidade por doença cardiovascular em indivíduos com TB.

## **2. METODOLOGIA**

Esse estudo tratou-se de um estudo de revisão sistemática, e por esse motivo foi dispensado de aprovação do comitê de ética. Da mesma forma a identificação da população alvo, amostra e local de pesquisa, não cabe ao presente desenho, porém, as estratégias de buscas (plataformas, protocolo de busca, critérios, etc), são detalhadas a seguir.

### **2.1. Etapas de desenvolvimento da revisão sistemática e meta-análise**

Esse estudo de revisão sistemática está de acordo com as diretrizes do PRISMA <sup>8</sup>.

### **2.2. Pesquisa e seleção de estudos**

Do início até agosto de 2024, as bases de dados online Embase, Web of Science, e PubMed foram utilizadas para busca de estudos que investigassem morte por doença cardiovascular em TB. A estratégia de busca utilizou os termos: (Bipolar disorder OR manic-depressive psychoses OR manic depressive psychoses OR manic depressive disorder OR bipolar affective psychosis OR

bipolar affective disorder OR 'manic disorder) AND (Mortality OR Death rate OR Causes of death OR Cause of death OR Death cause OR Determination of death OR Determinations of death OR fatal outcome OR premature death) AND (Cardiovascular OR Cardiovascular Diseases OR Heart OR Heart Diseases).

### **2.3. Critérios de elegibilidade**

O presente estudo contou com dois revisores independentes (ALTS, JVG), sendo consultado um terceiro revisor (LMN), em caso de divergências no decorrer do processo de inclusão dos estudos. Os títulos e resumos foram selecionados, e os estudos incluídos se apresentassem:

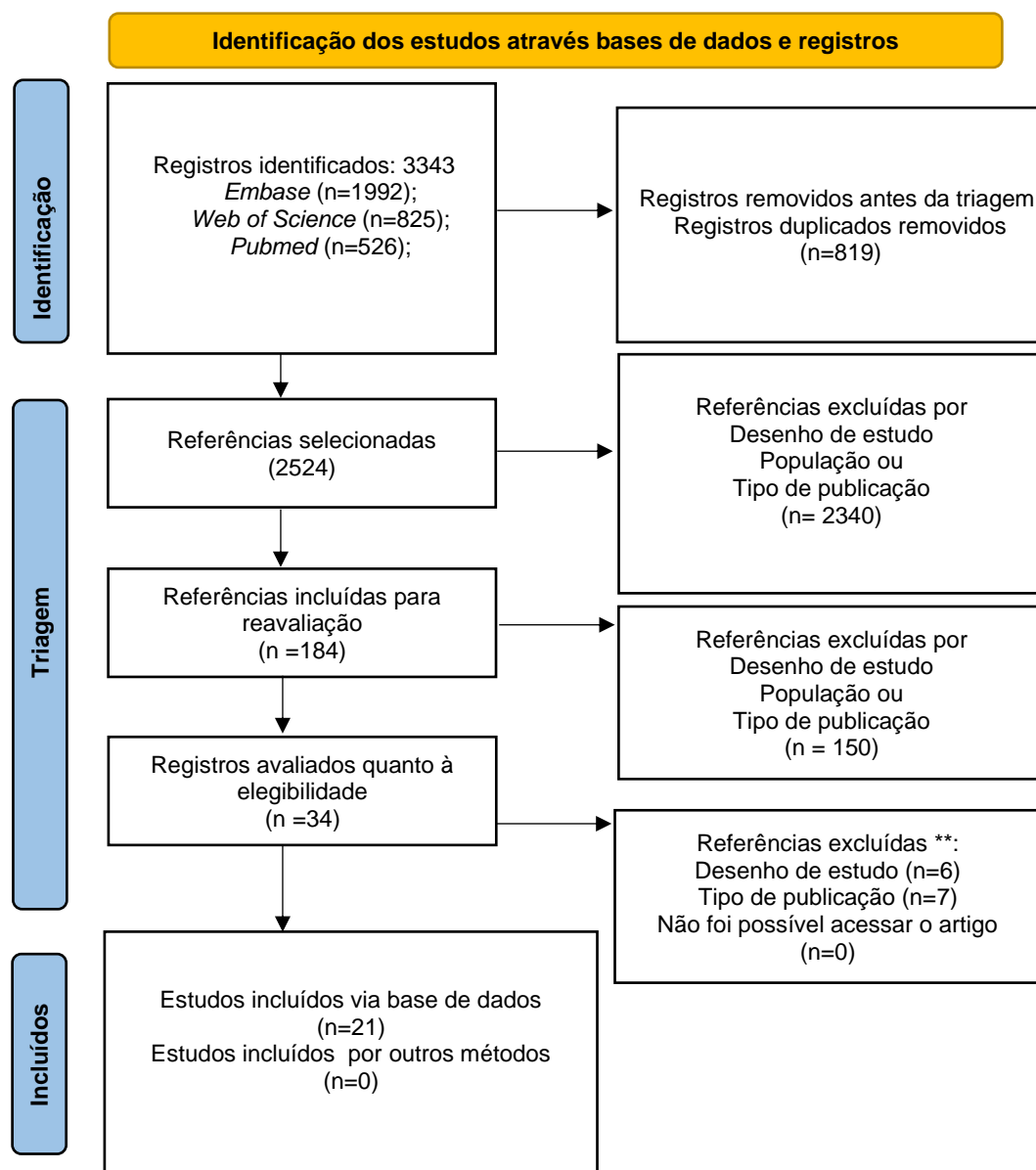
Critérios de inclusão: 1) Estudos com pessoas com diagnóstico de TB; 2) Estudos com medida de taxa de mortalidade por doença cardiovascular. Os critérios de exclusão adotados foram: 1) Estudos com modelo *in vitro* ou modelos animais; 2) Protocolo de estudo, resumo de congresso, estudo de revisão.

### **2.4. Extração dos dados**

Dois revisores independentes (ALTS, LMN) utilizaram um formulário padronizado, criado no *Microsoft acesses/Excel* para extração dos dados. As informações coletadas consistiam em: Título do estudo, país que foi realizado, período de coleta de dados, critérios para diagnóstico de TB adotado, doença cardiovascular descrita, número de sujeitos com TB, número de mortes ou taxa de morte por doença cardiovascular de sujeitos com TB e conclusão do estudo.

## **3. RESULTADOS**

A busca inicial identificou 3343 estudos (Embase - n=1992; Web of Science - n=825; Pubmed- n=526). Após a eliminação dos artigos duplicados (n=819), revisamos 2524 artigos por título e resumo. Mediante os critérios de inclusão e exclusão propostos inicialmente identificamos 34 artigos, os quais tiveram o seu texto completo analisado. As etapas mencionadas anteriormente foram detalhadas no fluxograma 1.



Fluxograma 1 – Flowchart seleção dos estudos.

Na Tabela 1, apresentamos detalhes dos estudos selecionados. Em resumo os estudos selecionados foram publicados entre os anos de 1952 e 2016, com predominância de grupos com sujeitos entre 26 e 69 anos. Ao todo foram analisados 587.542 sujeitos, sendo que em 11 estudos houve predominância de integrantes do sexo feminino.

Os estudos foram realizados nos países Alemanha (n=2), Reino Unido (n=4), Estados Unidos da América (n=5), Dinamarca (n=2), Suécia (n=3), Brasil

(n=1), China (n=1), Escócia (n=1), Suíça (n=1) e 1 estudo que continha amostras de 3 países sendo eles: Dinamarca, Suécia e Finlândia. Ao todo 14 estudos são compostos por indivíduos europeus sendo 6 desses apenas de países nórdicos como Dinamarca, Suécia e Finlândia. As coletas ocorreram entre os anos 1952 e 2018 sendo o maior período de acompanhamento de 34 anos. Os critérios para diagnóstico de TB mais utilizado foi CID-9 e CID 10. 4 usaram os critérios CID-8 (n=2), DSM IV (n=1) e DSM III (n=1). Em relação as doenças cardiovasculares estudadas, 1 estudo mencionou aneurisma aorta, 1 estudo aterosclerose, 1 estudo dissecção da aorta, 4 estudos doença cardíaca coronária/ isquêmica; 1 estudo fibrilação ventricular, 1 estudo infarto agudo do miocárdio, 3 estudos isquemia cardiovascular, 1 estudo Morte cardíaca súbita e 15 estudos trataram a doença cardiovascular de forma genérica.

Tabela 1 - Detalhes dos estudos selecionados.

Estudo	País	Período estudo	Critérios TB	Doença cardiovascular (CID)	N casos (TAB)	N mortes	Taxa de morte	Conclusão
Angst et.al 2002	Suécia	1963-1997	CID-10	I516	220	59		Os resultados demonstram uma mortalidade aumentada para indivíduos bipolares em 58% em relação à população geral. Além dos suicídios, em bipolares, a morte por doenças cardiovasculares e todas as doenças vasculares foi significativamente elevada.
Angst et.al 2012	Suécia	1959-1963	CID-10	I516	220	66		O grupo com mania teve a maior SMR para mortes cardiovasculares.
Castagnini et.al 2013	Dinamarca	1969-1995	CID-10	I516	3200	5		Todas as categorias de causas naturais de morte aumentaram significativamente as SMRs, especialmente doenças endócrino-metabólicas, cardiovasculares, infecciosas, respiratórias e digestivas.
Callaghan et al. 2014	Suécia	1990-2005	CID-9	I714; I708; I71, I60 a I69, : I25	76.098	12.564		O estudo capturou um número substancial de mortes relacionadas ao tabaco entre indivíduos com transtorno bipolar. Os resultados mostram que houve excesso de mortalidade e que foram consideravelmente maiores no grupo de doenças respiratórias e cardiovasculares do que câncer.
Chen et al. 2020	China	2000-2016	CID-9	I461	46.490	467		O risco de morte cardíaca súbita é notavelmente alto em pacientes com transtorno bipolar ao longo da vida. Estratégias de prevenção específicas para indivíduos com transtorno bipolar são urgentemente necessárias.
Crump et al. 2013	EUA	2003-2009	CID-10	I25	6.618	1076		Neste grande estudo de coorte nacional, pacientes com transtorno bipolar morreram prematuramente de múltiplas causas, incluindo doenças cardiovasculares. No entanto, a mortalidade por doenças crônicas entre aqueles com diagnóstico médico precoce se aproximou da população em geral, sugerindo que uma melhor prestação de cuidados médicos primários pode efetivamente reduzir a mortalidade prematura entre pessoas com transtorno bipolar.
Das-Munshi et al. 2017	Reino Unido	2007-2014	CID-10	I516	5.041	409		Pessoas com doença mental grave têm mortalidade excessiva em relação à população em geral, independentemente da etnia. Entre aqueles com doença mental grave, algumas minorias étnicas têm mortalidade menor do que o grupo britânico branco, cujas razões merecem investigação mais aprofundada.

Fiedorowicz et.al 2009	EUA	1978 1981	DSM-IV	I516	435	33	Participantes com transtorno bipolar I podem enfrentar um risco maior de mortalidade cardiovascular do que aqueles com transtorno bipolar II. Essa diferença no risco de mortalidade cardiovascular pode refletir a carga de sintomas maníacos/hipomaníacos.
Fleetwood et. al 2021	Escócia	1991 2014	CID 10 e CID 9	I21	642	350	Há disparidades sustentadas em pacientes com transtornos mental grave na intervenção e prognóstico de infarto do miocárdio. Há uma necessidade urgente de entender e lidar com as razões para essas disparidades.
Hoertel et al. 2023	Alemanha	2010 2013	CID-10	I516	249	22	A esquizofrenia foi associada a uma mortalidade mais alta em comparação com TB ou TDM. As doenças cardiovasculares explicaram a maior parte desse excesso de mortalidade. As análises exploratórias sugeriram que os medicamentos psicotrópicos não influenciaram esse excesso de mortalidade, exceto os antidepressivos, que foram associados a uma diferença significativamente reduzida entre os grupos na mortalidade cardiovascular e por todas as causas.
Hayes et al. 2017	Alemanha	2000 2014	CID-10	I516	17.341	59	A lacuna de mortalidade entre indivíduos com transtornos bipolares e esquizofrenia e a população em geral está aumentando.
Hoang et al. 2011	Reino Unido	1999 2006	CID-9 e CID-10	I516	100.851	1,8	A carga total de mortes prematuras por causas naturais em pessoas com esquizofrenia ou transtorno bipolar é substancial. Há necessidade de melhor compreensão das razões para a lacuna persistente e crescente na mortalidade entre pacientes psiquiátricos que receberam alta e a população em geral, e de ação contínua para atingir os fatores de risco para causas naturais e não naturais de morte em pessoas com doença mental grave.
Jayatilleke et.al 2017	Reino Unido	2007 2012	CID-10	I516	19.106	195	Causas naturais foram responsáveis por 79,2% dos anos de vida perdidos em mulheres com DMS e 78,6% em homens. Mortes por distúrbios circulatórios foram responsáveis por mais anos de vida perdidos em mulheres do que em homens (22,0% versus 17,4%, respectivamente).
Laursen et al. 2007	Dinamarca	1952 1986	CID-10	I516	11.648	1,58	Os 4 transtornos analisados comprovaram mortalidade excessiva, variando o padrão entre os transtornos. Houve excesso de mortalidade associado a transtorno mental em membro da família de primeiro grau, porém apenas parte foi explicada por esse processo.
Melo et al. 2022	Brazil	2000 2005	CID-10	I25	199.561	15.802	A mortalidade por doenças cardiovasculares em pessoas com doença mental grave contribui para mais mortes em geral em comparação com outras causas (exceto morte por suicídio) devido à alta prevalência. A doença cardíaca isquêmica foi a de maior índice relativo para mortalidade excessiva.

Mohamed et.al 2019	EUA	2004 2014	CID-10	I516	41.362		Esquizofrenia e outras psicoses não orgânicas são os únicos subtipos de transtornos mentais graves associados a resultados clínicos adversos após infarto agudo do miocárdio. No entanto, todos os pacientes com transtornos mentais graves tiveram menos probabilidade de receber tratamento invasivo para infarto agudo do miocárdio, com o sexo feminino e o diagnóstico de esquizofrenia sendo os preditores mais fortes de tratamento conservador. Uma abordagem multidisciplinar entre psiquiatras e cardiologistas poderia melhorar os resultados dessa população de alto risco.
Nordentoft et al. 2013	Dinamarca, Finlândia e Suécia	2000 2006	CID 10 e CID 9	I516	40.138	2,7	Esses números alarmantes exigem ação para prevenir a alta mortalidade.
Piatt et al. 2010	EUA	1998 2004	CID-9 e CID-10	I516	649	198	Suicídio, câncer, acidentes, doença hepática e septicemia aumentaram a mortalidade prematura entre pessoas com doença mental grave e persistente.
Sharma et.al 1993	Reino Unido	1970 1987	DSM III	I516	472	57	Verificou-se maior mortalidade por suicídio, causas cardiovasculares e respiratórias na população com TB comparados aos controles. Morte em pessoas com TB foi associada a indivíduos: solteiros, com maior frequência e duração de admissões, um período de acompanhamento mais curto e eram menos propensos a receber tratamento com lítio.
Tsuang et.al 1980	EUA	1934 1944	CID-8	I516	100	24	Estudo prospectivo histórico que acompanhou esquizofrênicos, maníacos e depressivo. Houve um excesso significativo de mortes não naturais em todos os grupos diagnósticos em ambos os sexos, com exceção das mulheres maníacas. Este grupo, no entanto, mostrou um excesso significativo de mortes do sistema circulatório.
Westman et.al 2013	Suíça	1987 2006	CID 10 CID 9	I60-I69, I25, I490,I45-I49	17.101	2896	O número observado de mortes por doenças cardiovasculares em pacientes com transtornos bipolares foi quase duas vezes maior que o número esperado na população em geral, sugerindo que mais recursos são necessários para a prevenção dessas doenças neste grupo de pacientes.

**Legenda:** CIDs: Aneurisma Aorta: I714; Aterosclerose: I708; Dissecção da aorta: I71; Doença cardíaca coronária: I25; Doença cardíaca isquêmica: I25; Doença cardíaca reumática crônica: I099; Doença cerebrovascular: I60 a I69; Doença hipertensiva: I11; Doença vascular periférica: I73; Febre reumática aguda: I00-I02; Fibrilação ventricular: I490; Infarto agudo do miocárdio: I21; insuficiência cardíaca: I50; Isquemia cardiovascular: I25; Morte cardíaca súbita: I461. Doença cardiovascular não especificada: I516. Doenças do aparelho respiratório: J00-J99; Doenças vasculares: 170-179; Parada cardíaca: I46.

#### 4. DISCUSSÃO

Muitos estudos recentes apontam a grande mortalidade por doenças cardiovasculares existente entre os indivíduos com transtorno bipolar quando comparados com a população geral. No entanto, em 1980, um estudo americano realizado com 100 bipolares já apontou uma mortalidade excessiva para doenças do sistema circulatório (infarto agudo do miocárdio, isquemia e doenças cerebrovasculares) em indivíduos com transtorno bipolar <sup>9</sup>. Mais recentemente, em 2023, uma meta-análise composta por 678.353 indivíduos bipolares reafirmou essa estimativa apresentando um aumento de 1,76 vezes na mortalidade por doenças cardiovasculares neste grupo<sup>1</sup>.

Dentro dos resultados do atual estudo, 15 estudos do total de 21 selecionados, abordaram de forma inespecífica a doença cardiovascular, os índices de excesso de mortalidade no grupo bipolar quando comparado à população geral na doença cardiovascular inespecífica variaram, em média, entre 1,5 a 2 vezes. Identificamos 6 estudos que abordam de forma específica as doenças cardiovasculares que contribuem para as taxas de mortalidade no transtorno bipolar.

Em relação à morte cardíaca súbita foi revelado uma razão de mortalidade de 4,18 entre indivíduos com transtorno bipolar (TB) e a população geral em uma coorte chinesa em 2020, se apresentando com um risco maior entre homens comparado às mulheres. Além disso, o risco de morte cardíaca súbita aumentava ao decorrer da idade em indivíduos com o transtorno bipolar <sup>10</sup>.

Entre aneurisma/dissecção de aorta, doença isquêmica, doenças arteriais, demais doenças relacionadas ao uso de tabaco e aterosclerose, essa última se apresentou como a doença com maior razão de mortalidade entre TB e população saudável (2,3) seguido de doença cardíaca isquêmica (1,66) em uma amostra de 76.098 pacientes <sup>11</sup>.

No entanto, na doença cardíaca isquêmica, outros estudos apontaram um número ainda maior para essa diferença de mortalidade: cerca de 1,95 e 2,13 para homens e mulheres respectivamente <sup>12</sup> e 1,83 para ambos os sexos em

outro estudo de 2013 <sup>13</sup>, além de indiciar uma mortalidade duas vezes maior que a população geral após 5 anos de infarto agudo do miocárdio <sup>14</sup>.

A doença coronariana aguda (1,95) e a fibrilação atrial/parada cardíaca (1,85) também revelaram uma taxa de mortalidade excessiva quando comparado com a população geral <sup>13</sup>.

Ao que diz respeito ao subtipo de bipolaridade (I e II) há indícios que mostram diferenças significativas na mortalidade por doenças cardiovasculares entre os dois subgrupos. Aparentemente o subtipo I contém mais um risco mais que dobrado de morte cardiovascular quando comparado com o subtipo II claramente evidenciados em um estudo com 435 paciente bipolares entre 1978 e 1981 <sup>15</sup>.

Há muitos fatores indicados pela literatura para explicar essas altas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares, especialmente àquelas que contribuem de forma mais ampla para tais resultados como a aterosclerose, isquemia e infarto agudo do miocárdio.

Os estudos selecionados apontaram que o transtorno bipolar pode contribuir para comportamentos pouco saudáveis ligados a dietas calóricas, tabagismo, sedentarismo e alcoolismo que juntas predisõem o indivíduo ao desenvolvimento de doenças metabólicas que, podem então, contribuir para o surgimento de doenças cardiovasculares <sup>16</sup>.

Uma combinação de neurolépticos, usados para o tratamento de bipolaridade, pode aumentar as mortes cardiovasculares em mais de 2 vezes em indivíduos com TB <sup>17</sup>.

Além disso, ao que diz respeito as taxas de internação hospitalar, pacientes com TB apresentaram taxas ligeiramente maiores para doenças cardiovasculares (DCV) em relação à população geral, apesar de sua mortalidade cardiovascular ser duas vezes maior, sugerindo fortemente que a DCV é subtratada em pacientes bipolares quando comparados à população em geral <sup>13</sup>.

No entanto há uma fraca associação entre TB e mortalidade por doenças crônicas (como hipertensão e doença cardíaca isquêmica) quando há o diagnóstico precoce dessas condições, sugerindo que o diagnóstico e o

tratamento médico oportunos podem efetivamente reduzir a mortalidade entre pacientes com transtorno bipolar para se aproximar da população em geral <sup>12</sup>.

### **Limitações**

No estudo deve ser interpretado à luz de algumas limitações. A primeira delas é em relação a base de dados disponíveis utilizadas para o estudo. Houve a concentração do estudo em apenas três plataformas de busca (Pubmed, Web of Science e Embase).

Adicionalmente, houveram estudos selecionados que não trataram os indivíduos bipolares de forma isolada, mas associados a outros distúrbios psiquiátricos como esquizofrenia e depressão não permitindo que houvesse uma avaliação detalhada, única e exclusiva do transtorno bipolar.

Em outras ocasiões nos deparamos com causas genéricas de doenças cardiovasculares sem maiores especificações sobre o subtipo da doença cardiovascular envolvida nas taxas de mortalidade o que limitou nos dizer com maior precisão a contribuição das causas de doenças cardiovasculares no TB.

No estudo desenvolvido por Lee YB em 2014, há especificações de uma ampla gama de doenças cardiovasculares, no entanto a avaliação de mortalidade não segue o padrão das especificações e se concentra apenas na mortalidade por doenças cardiovasculares de forma genérica <sup>18</sup>.

Todavia, foi possível abordar, mesmo que de forma limitada, porém rara, algumas causas de doenças cardiovasculares que estão envolvidas nas altas taxas de mortalidade em TB e correlacionar com fatores predisponentes já anteriormente relatados pela literatura.

## **5. CONCLUSÃO/ CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De acordo com a revisão sistemática apresentada há um excesso de mortalidade por doenças cardiovasculares em indivíduos com transtorno bipolar. As principais doenças envolvidas são morte súbita cardíaca, aterosclerose e doença cardíaca isquêmica. No entanto, mais estudos sobre as sub causas das doenças cardiovasculares se fazem necessários para que haja afirmações estatisticamente mais confiáveis sobre o tema. Além disso, é necessário que

medidas sejam tomadas para combater os principais fatores que elevam a mortalidade cardiovascular em bipolares como o combate ao sedentarismo e tabagismo, o desenvolvimento de mais estudos sobre neurolépticos e outros fármacos que podem apresentar efeitos negativos sobre a saúde do coração, e a criação de políticas públicas voltadas para o diagnóstico e tratamento precoce das doenças cardíacas.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Biazus TB, Beraldi GH, Tokeshi L, Rotenberg L de S, Dragioti E, Carvalho AF, et al. All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder: a large-scale systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Oct 28];28(6):2508–24. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37491460/>
2. GOLDSTEIN, B. I. et al. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disorders*, v. 11, n. 6, p. 657–662, set. 2009.
3. Vancampfort D, Firth J, Schuch F, Rosenbaum S, De Hert M, Mugisha J, et al. Physical activity and sedentary behavior in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2016 Sep;201:145–52.
4. ROTH, G. A.; MENSAH, G. A.; JOHNSON, C. O.; ADDOLORATO, G. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*, 76, n. 25, p. 2982-3021, Dec 22 2020.
5. AYERBE, L.; FORGNONE, I.; ADDO, J.; SIGUERO, A. *et al.* Hypertension risk and clinical care in patients with bipolar disorder or schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 225, p. 665-670, Jan 1 2018
6. AYERBE, L.; FORGNONE, I.; FOGUET-BOREU, Q.; GONZALEZ, E. *et al.* Disparities in the management of cardiovascular risk factors in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 48, n. 16, p. 2693-2701, Dec 2018.
7. Chan JKN, Tong CHY, Wong CSM, Chen EYH, Chang WC. Life expectancy and years of potential life lost in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2022 Feb 21;1–10.
8. M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *bmj*, 372.
9. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Causas de morte na esquizofrenia e na maníaco-depressão. *Jornal Britânico de Psiquiatria*. Março de 1980;136(3):239–42.

10. Chen PH, Tsai SY, Pan CH, Chang HM, Chen YL, Su SS, et al. Incidência e fatores de risco de morte súbita cardíaca no transtorno bipolar ao longo da vida. *Jornal de Transtornos Afetivos* [Internet]. 1º de setembro de 2020 [citado em 6 de junho de 2022];274:210–7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032720301269>
11. Callaghan RC, Veldhuizen S, Jeysingh T, Orlan C, Graham C, Kakouris G, et al. Padrões de mortalidade relacionada ao tabaco entre indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia, transtorno bipolar ou depressão. *Jornal de Pesquisa Psiquiátrica*. Janeiro de 2014;48(1):102–10.
12. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidades e Mortalidade no Transtorno Bipolar. *Psiquiatria JAMA*. 1 de setembro de 2013;70(9):931.
13. Westman J, Hällgren J, Wahlbeck K, Erlinge D, Alfredsson L, Ösby U. Mortalidade cardiovascular no transtorno bipolar: um estudo de coorte de base populacional na Suécia. *BMJ aberto*. 2013;3(4):e002373.
14. Fleetwood K, Wild SH, Smith DJ, Mercer SW, Licença K, Sudlow CLM, et al. Doença mental grave e mortalidade e revascularização coronária após infarto do miocárdio: um estudo de coorte retrospectivo. *Medicina BMC*. 2021 22 de março;19(1).
15. Fiedorowicz JG, Solomon DA, Endicott J, Leon AC, Li C, Rice JP, et al. Carga de sintomas maníacos/hipomaníacos e mortalidade cardiovascular no transtorno bipolar. *Medicina Psicossomática*. Julho de 2009;71(6):598–606.
16. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Mortensen PB. Aumento da mortalidade entre pacientes internados com transtornos psiquiátricos graves. *O Jornal de Psiquiatria Clínica*. 15 de junho de 2007;68(06):899–907.
17. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortalidade de pacientes com transtornos de humor: acompanhamento ao longo de 34–38 anos. *Jornal de Transtornos Afetivos*. abril de 2002;68(2-3):167–81
18. Lee YB, Kim H, Lee J, Kang D, Kim G, Jin SM, et al. Transtorno bipolar e o risco de doenças cardiometabólicas, insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas: um estudo de coorte correspondente de base populacional na Coreia do Sul. *Relatórios científicos* [Internet]. Verão de 2024;14(1):1932. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38253603/>
19. Castagnini A, Foldager L, Bertelsen A. Excesso de mortalidade de transtornos psicóticos agudos e transitórios: comparação com transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia. *Acta Psiquiátrica Escandinavica*. 20 de janeiro de 2013;128(5):370–5.
20. Das-Munshi J, Chang CK, Dutta R, Morgan C, Nazroo J, Stewart R, et al. Etnia e excesso de mortalidade em doenças mentais graves: um estudo de coorte. *A Psiquiatria Lancet*. Maio de 2017;4(5):389–99.
21. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Sandra Abou Kassm, Bami B, Olfson M, Rezaei K, et al. Excesso de mortalidade e suas causas entre idosos com esquizofrenia versus aqueles com transtorno bipolar e transtorno depressivo maior: um estudo multicêntrico prospectivo de 5 anos. *Arquivos Europeus de Psiquiatria e Neurociência Clínica*. 31 de janeiro de 2024;

22. Hayes JF, Marston L, Walters K, King MB, Osborn DPJ. Lacuna de mortalidade para pessoas com transtorno bipolar e esquizofrenia: estudo de coorte baseado no Reino Unido 2000–2014. *Jornal Britânico de Psiquiatria* [Internet]. Setembro de 2017;211(3):175–81. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/mortality-gap-for-people-with-bipolar-disorder-and-schizophrenia-ukbased-cohort-study-20002014/2A65056E571CD8F1E66249DF01BFAF5A>
23. Hoang U, Stewart R, Goldacre MJ. Mortalidade após alta hospitalar para pessoas com esquizofrenia ou transtorno bipolar: estudo retrospectivo de estatísticas de episódios hospitalares ingleses, 1999-2006. *BMJ* [Internet]. 13 de setembro de 2011 [citado em 19 de dezembro de 2019];343(13 de setembro):d5422–2. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5422>
24. Jayatilleke N, Hayes RD, Dutta R, Shetty H, Hotopf M, Chang CK., et al. Contribuições de causas específicas de morte para a perda de esperança de vida em doenças mentais graves. *Psiquiatria Europeia*. Junho de 2017;43:109–15.
25. 1.Melo APS, Dippenaar IN, Johnson SC, Weaver ND, Acurcio F de A, Malta DC, et al. Mortalidade por todas as causas e por causas específicas entre pessoas com doença mental grave no sistema público de saúde do Brasil, 2000–15: um estudo retrospectivo. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 1º de outubro de 2022;9(10):771–81. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(22\)00237-1/fulltext#back-bib28](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(22)00237-1/fulltext#back-bib28)
26. Mohamed MO, Rashid M, Farooq S, Siddiqui N, Parwani P, Shiers D, et al. Infarto agudo do miocárdio em doenças mentais graves: prevalência, resultados clínicos e processo de atendimento em hospitalizações nos EUA. *Jornal Canadense de Cardiologia*. Julho de 2019;35(7):821–30.
27. Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Ösby U, Alinaghizadeh H, et al. Excesso de mortalidade, causas de morte e expectativa de vida em 270.770 pacientes com início recente de transtornos mentais na Dinamarca, Finlândia e Suécia. Burne T, editor. *PLoS UM*. 25 de janeiro de 2013;8(1):e55176.
28. Piatt EE, Munetz MR, Ritter C. Um exame de mortalidade prematura entre falecidos com doenças mentais graves e na população em geral. *Serviços Psiquiátricos*. Julho de 2010;61(7):663–8.
29. Sharma R, Markar HR. Mortalidade em transtorno afetivo. *Jornal de Transtornos Afetivos* [Internet]. junho de 1994 [citado em 6 de novembro de 2019];31(2):91–6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0165032794901120>