

# ARTIGO //

por RICARDO ALBERTO MORENO,  
RODOLFO NUNES CAMPOS E DORIS  
HUPFELD MORENO

# ARTIGO

## TRANSTORNO BIPOLAR: UMA DOENÇA HETEROGÊNEA QUE REQUER UMA PERSPECTIVA MAIS AMPLA DE ABORDAGEM

### Resumo

Os autores revisam a literatura acerca das características epidemiológicas e clínica, de curso e evolução além das comorbidades e da morbi-mortalidade do transtorno bipolar. Em função da heterogeneidade da doença propõe-se uma perspectiva mais ampla de abordagem da doença que englobe da prevenção primária à reabilitação de casos mais comprometidos passando pela prevenção secundária como objetivo primário em casos devidamente diagnosticados. Propõe-se à volta do raciocínio médico e da somatória de evidências clínicas para estabelecer o diagnóstico multiaxial e as estratégias de intervenção necessárias.

**Palavras-chaves:** transtorno bipolar, epidemiologia, clínica, prevenção primária, prevenção secundária.

### Introdução

O Transtorno Bipolar (TB), também conhecido como doença maníaco-depressiva, transtorno do humor bipolar ou transtorno afetivo bipolar, apresenta interação de fatores genéticos, biológicos, psicológicos e sociais, e é caracterizado por mudanças patológicas recorrentes do humor (episódios de depressão, mania/hipomania e mistos), com elevado impacto médico (morbi-mortalidade), econômico e social no mundo todo. Trata-se de uma doença de evolução crônica, complexa e heterogênea nas suas manifestações clínicas que não se restringem apenas às dimensões afetivas (depressão, hipomania/mania e mista) e sim a aspectos cognitivos, presença de sintomas psicóticos e ansiosos, além de comorbidades variadas que dão conta das apresentações clínicas heterogêneas e dos diversos graus de incapacitação.

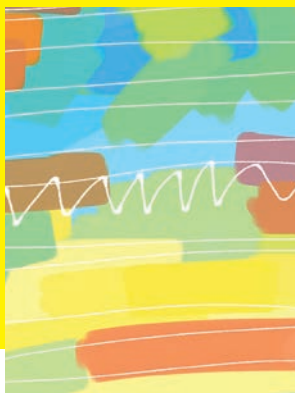
### Formas clínicas

Encontramos descrições do TB desde a antiguidade com caracterização diagnóstica notavelmente estável ao longo do tempo<sup>1</sup>. Apesar de seu diagnóstico sofrer mudanças desde a clássica defi-

nição de *insanidade maníaco-depressiva* até as futuras classificações do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-V) e da Classificação Internacional das Doenças (CID-10), e é um dos quadros nosológicos mais consistentes ao longo da história da Medicina e suas síndromes são passíveis de caracterização e reconhecimento, permitindo o diagnóstico precoce e confiável. O TB tipo I por definição cursa com ao menos um episódio de mania e o TB tipo II com hipomanias, mas nunca manias. Apesar de compartilhar o quadro clínico do Transtorno Depressivo Maior (TDM), é na alternância ou superposição com os sintomas maníacos em diferentes proporções e intensidades que estas condições se distinguem<sup>2</sup>. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – DSM-IV-TR<sup>2</sup>, o TB é classificado em quatro categorias: TB tipo I, TB tipo II, Transtorno Ciclotímico e TB Sem Outra Especificação (SOE). A ciclotimia se caracteriza por manifestações afetivas leves de natureza depressiva sub-sindrômicas e hipomaníacas, oscilantes e alternadas durante longos períodos da vida, por mais do que dois anos, e o TB SOE representa a categoria que agrega aqueles casos nos quais o clínico julga tratar-se de um TB, mas os critérios operacionais impedem o diagnóstico. Esta dimensão de formas clínicas abrange quadros leves com sintomas hipomaníacos subsindrômicos ou hipomanias de curta duração (1-2 dias) até a hipomania, caracterizada por sintomas de moderada intensidade e pode passar despercebida pelo paciente e pelo médico - até a mania psicótica, caracterizada por desorganização de comportamento e pensamento. Os dois extremos desta dimensão são difíceis de identificar e passíveis de confusão com outros quadros psicóticos, respectivamente. Neste sentido, o uso de instrumentos de rastreamento e entrevistas estruturadas pode auxiliar na identificação de pacientes com histórico de bipolaridade<sup>3,4,5</sup>.

### Prevalência

A prevalência do espectro bipolar (ETB) em estudos populacionais ao longo da vida é de 4% a 10,9%, dependendo da me-



## RICARDO ALBERTO MORENO

*Médico Coordenador do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA) do Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.*

metodologia empregada<sup>6,7,8</sup>, atingindo até 65% dos deprimidos ambulatoriais, quando se pesquisa adequadamente. Cerca de 1% da população geral apresenta TB de tipo I alguma vez na vida, mas a hipomania é mais difícil de identificar, por isso as taxas variam de zero a mais de 10% em função da metodologia empregada. No Brasil, a prevalência do ETB ao longo da vida foi de 8,3%<sup>9</sup>. Recentemente, Merikangas e cols.<sup>10</sup> publicaram o primeiro estudo com dados internacionais de 11 países da América (incluindo o Brasil), Europa e Ásia de prevalência ao longo da vida do TB e do ETB usando a mesma metodologia: 0,6% TB I; 0,4% TB II; 1,4% TB sub-sindrômico, estimando uma prevalência mundial média de 2,4%. Estes resultados fornecem a primeira evidência internacional a sustentar a validade do conceito de espectro no transtorno bipolar. No mesmo estudo, houve uma associação direta entre uma definição progressivamente restritiva do TB e indicadores de gravidade, que incluíam gravidade dos sintomas (42,5% TB sub-sindrômico, 68,8% TB tipo II, 74,5% TB tipo I), prejuízo no desempenho (46,3% TB sub-sindrômico, 57,1% TB tipo I), comorbilidade, risco de suicídio e tratamento.

Assim, importância da identificação de formas subclínicas do ETB não se restringe ao uso de medicamentos estabilizadores do humor ou antipsicóticos atípicos, mas se estende à necessidade de identificar sujeitos em risco de desenvolvimento da doença bipolar, a fim de programar medidas terapêuticas preventivas (como por exemplo, intervenções psicossociais) e de proteção específicas (como por exemplo, mudança no estilo de vida) para esta população, tendo em vista a prevenção primária.

### **Idade de início e outras características demográficas**

O TB costuma se manifestar na adolescência e no início da idade adulta, atingindo o pico entre 15 e 19 anos, e mais de dois terços dos bipolares manifestaram a doença antes dos 18 anos<sup>11, 12</sup>. Raça e etnia não influenciaram as prevalências em amostras da comunidade<sup>13</sup>. Em geral não há diferenças de gênero no TB I, mas uma preponderância de mulheres no TB II; estas também têm menos episódios hipomaniacos e mais depressivos<sup>1</sup> e são mais propensas a apresentar sintomas depressivos durante a hipomania<sup>14</sup>.

O TB é um dos transtornos mais hereditários na Psiquiatria e usualmente acomete vários membros da mesma família, nas formas clínicas variáveis do espectro dos transtornos do humor como um todo. Em geral, o risco de TB I em parentes de 1º grau é cerca de 10 vezes o risco da população geral. Portanto, não é de surpreender que se um gêmeo é afetado pela doença o outro tenha uma probabilidade substancial de desenvolver o TB. À hereditariedade está determinada provavelmente por um conjunto de genes re-

lacionados ao invés de um só gene e isto leva ao intrigante questionamento da possibilidade de existirem diferentes subtipos de TB com diferentes cargas genéticas. Pelo fato de gêmeos idênticos não serem igualmente afetado fica evidente a influência de fatores ambientais no seu desencadeamento e eventos psicossociais podem contribuir diretamente ou via interação com fatores genéticos na gênese do TB<sup>15</sup>.

Portanto, estamos frente a uma doença em que sua manifestação depende da carga de interação genética associada a ação de fatores ambientais o que pode resultar em patoplastias distintas, nem sempre de fácil identificação. Trata-se também, de uma doença de início precoce, provavelmente na infância e adolescência e em adultos jovens. Estas duas características nos levam a refletir acerca da necessidade de diferenciar manifestações clínicas de “rebeldia” ou outros comportamentos da adolescência da sintomatologia clínica precoce da doença, assim como da identificação de patologias atípicas sugestivas de bipolaridade. Para auxiliar no diagnóstico é preciso somar evidências médicas como aspectos clínicos, idade de início, sintomatologia atual, antecedentes familiares entre outros, embora não tenhamos claro qual o impacto de cada uma dessas evidências isoladamente, a exemplo do que é feito em outras áreas da Medicina, como na cardiologia. A presença de parentes com transtorno bipolar ou depressão, psicopatologia na infância (por exemplo, quadros de ansiedade, déficit de atenção e hiperatividade), comportamentos de risco e desafiadores, entre outros, podem ser indicativos de risco para a doença bipolar<sup>1</sup>. Precisamos lembrar ainda, que a doença se manifesta precocemente justamente na fase de formação da vida e a impacta nas esferas cognitiva e emocional do desenvolvimento. Isto leva, muitas vezes, a dificuldades interpessoais, educacionais e financeiras que potencialmente deixam sequelas ao longo da vida da pessoa. Além dos fatores individuais, o TB afeta a relação com a família e os amigos do paciente, elevando o ônus tanto para a pessoa afetada como para a família e a comunidade como um todo.

### **Curso e Evolução**

Cerca de 90% dos pacientes diagnosticados com TB tipo I terá episódios recorrentes ao longo da vida, e os períodos livres de sintomas geralmente se tornam cada vez mais breves com o aumento da idade e do número de episódios<sup>1,16</sup>.

O curso e as características do ETB têm grande impacto no prognóstico e no tratamento da doença. Em importante estudo prospectivo do NIMH, ao longo de 20 anos, bipolares I e II permaneceram quase metade do tempo sintomáticos (TB I 46,6% e TB II 55,8% das semanas), mas no TB I a gravidade foi maior<sup>17</sup>. No TB I

# ARTIGO //

por **RICARDO ALBERTO MORENO,  
RODOLFO NUNES CAMPOS E DORIS  
HUPFELD MORENO**

# ARTIGO

predominaram sintomas psicóticos e no TB II as internações foram mais prolongadas devido às depressões. O pior foi a cronificação, porque sintomas menores e subsindrômicos foram três vezes mais frequentes no longo prazo que os episódios. Os pacientes passaram quase 60% das semanas em sintomas depressivos, comparado com apenas 2% do tempo de observação em sintomas maníaco-hipomaniacos em ambos TB I e II<sup>18</sup>.

A característica central da evolução do TB é seu padrão cíclico e o reconhecimento das apresentações evolutivas é importante na determinação do diagnóstico e do prognóstico, permitindo intervenções terapêuticas adequadas, com ênfase na profilaxia, ou seja, uma vez diagnosticado o TB é mandatório instituir terapêuticas que visem a prevenção de recorrências de novos episódios – ou seja, prevenção secundária<sup>19</sup>.

As elevadas taxas de mortalidade estão associadas com suicídio, com comorbidades psiquiátricas e clínicas e com os comportamentos de risco característicos das fases<sup>19</sup>.

## Comorbidades

O TB está associado com elevadas taxas de comorbidades médicas e psiquiátricas, que podem complicar sua identificação e diagnóstico, a evolução e o tratamento. Uma ou mais comorbidades de eixo I são encontradas em 65% dos pacientes com TB ao longo da vida, enquanto mais de 40% dos pacientes tiveram dois ou mais, e quase 25% tinham três ou mais<sup>20</sup>. As comorbidades psiquiátricas mais comuns foram com os transtornos de ansiedade e os transtornos por uso de substância, embora comorbidades médicas como doenças cardiovasculares e obesidade também foram comuns<sup>21,22</sup>. Recentemente foi demonstrado que 65% dos pacientes apresentam pelo menos um diagnóstico comórbido da DSM-IV TR<sup>23</sup> e as condições mais frequentes continuavam sendo transtornos de ansiedade e de abuso de substâncias/álcool. Segundo o estudo norte-americano *National Comorbidity Survey - Replication* (NCS-R), a comorbidade de todas as formas do TB com a dependência de álcool foi de 23,1% e de 38% no TB tipo I; as taxas de comorbidade com abuso de álcool foram de 39,1% e 56,3%, e com abuso de substância 42,3% e 60,3%, respectivamente<sup>7</sup>.

Merikangas e cols.<sup>10</sup> reuniram achados sobre o ETB de vários países, inclusive do Brasil, e verificaram que cerca de três quartos dos bipolares I e II e mais da metade dos do ETB tinham história de três ou mais transtornos. A associação entre TB e transtornos ansiosos, particularmente transtorno de pânico foi notável; 62,9% do ETB tinham algum transtorno de ansiedade, cerca de 50% ataques de pânico e um terço algum transtorno fóbico. A confirmação da forte associação entre TB e transtornos de ansiedade é de particular

interesse à luz dos resultados de um estudo nacional com filhos de mães bipolares<sup>24</sup> e internacionais prospectivos em adolescentes<sup>25</sup> e de seguimento de crianças com pais bipolares sugerindo que os transtornos de ansiedade podem representar uma expressão precoce no desenvolvimento do TB<sup>26,27</sup>.

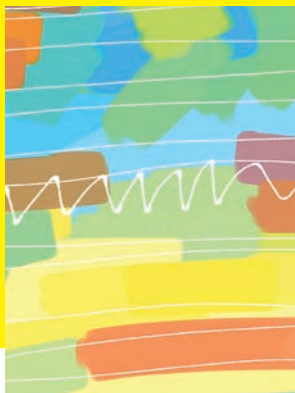
## Morbidade e Mortalidade

O TB está associado a menor grau de escolaridade e maiores taxas de desemprego do que a população geral<sup>7</sup>, demonstrando o prejuízo no desenvolvimento social, educacional e laborativo desde o início dos primeiros sintomas. Outra característica do TB são os níveis significativamente elevados de incapacitação, desemprego, e pobre qualidade de vida do paciente e sua família<sup>28</sup>. Em 2000, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou o TB como a quinta causa de anos vividos com incapacidade (AVI) em indivíduos entre 15 a 44 anos e a nona causa de AVI em qualquer idade<sup>22</sup>. Na última atualização o TB foi incluído entre as 20 causas líderes de incapacitação junto com a depressão e o abuso de álcool<sup>29</sup>.

Ao redor de metade do excesso de mortalidade do TB deve-se a causas naturais, ou doenças somáticas crônicas, a exemplo das cardiovasculares, cerebrovasculares, gastrointestinais e endócrinas, como o diabetes<sup>30</sup>. A expectativa de vida comparada à da população geral foi reduzida em 13,6 anos nos homens e 12,1 anos nas mulheres<sup>31</sup>. Em amostras clínicas cerca de 80% dos pacientes bipolares podem apresentar comportamento suicida (ideação com ou sem tentativa de suicídio) ao longo da vida e metade deles tentar suicídio<sup>32</sup>. As taxas de tentativas de suicídio foram de 36% no TB tipo I e de 32% no TB tipo II<sup>33</sup>. de-Abreu e cols.<sup>34</sup> alertaram para a associação entre pior qualidade de vida em bipolares que tentaram suicídio em comparação com os que nunca tentaram e sugerem que a baixa qualidade de vida pode ser um marcador de habilidades de enfrentamento precárias e de suporte social inadequado e estes constituírem fatores de risco para as tentativas de suicídio. Em estudo epidemiológico de nosso meio<sup>9,35</sup>, o risco de suicídio foi significativamente maior no ETB e em sujeitos com sintomas maníaco-depressivos, comparando com controles não afetivos e sujeitos depressivos da população geral, respectivamente. Isto ocorreu principalmente naqueles em que a procura por tratamento foi menor. Antes do advento da litioterapia as taxas de suicídio eram de 15% em média, mas atualmente giram em torno de uma média de 5%, subindo para até 20% em jovens<sup>1</sup>.

Como vimos, o curso da doença bipolar é crônico e pode ser complicado por comorbidades e comportamentos suicidas.

Pacientes com TB utilizam amplamente tanto serviços psiquiá-



## RICARDO ALBERTO MORENO

*Médico do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da UFG. Doutor em Psiquiatria pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.*

tricos como os de atenção primária. Os custos diretos e indiretos estimados para o tratamento do TB refratário ao longo da vida podem ultrapassar 600.000 dólares sendo que o custo total anual do TB para a economia dos EUA foi estimado em aproximadamente US \$ 45 bilhões<sup>36</sup>. Os custos diretos do tratamento só representavam menos de 20% deste montante, enquanto os custos indiretos, por exemplo, desemprego, baixa produtividade e mortalidade por suicídio foram responsáveis pela maior parte do custo.

### **Necessidade de um tratamento global**

Por se tratar de uma patologia complexa que envolve a interação de aspectos biológicos, psicológicos e sociais e devido à variabilidade de apresentações clínicas e curso entre os pacientes, não há um tratamento único ou uma combinação de tratamentos que funcione em todos os pacientes<sup>37</sup>. A demora para ter um diagnóstico preciso e início do tratamento dos pacientes pode agravar o desfecho ao longo do tempo, e sua abordagem desafia até os clínicos mais experientes. Entretanto, um diagnóstico precoce e um tratamento adequado podem reduzir drasticamente a incapacitação funcional, o excesso de mortalidade e o potencial prejuízo cognitivo associado ao transtorno.

O tratamento do TB vem evoluindo, assim como o progresso no entendimento de suas características clínicas e de sua fisiopatologia. Devido aos inúmeros fatores associados ao TB é difícil determinar um tratamento específico ou único com melhor resultado em termos de eficácia, tolerabilidade e efetividade. Algumas dificuldades incluem: atraso no diagnóstico, comorbidades, não adesão ao tratamento e alto risco de recaídas/recorrência (principalmente na presença de sintomas residuais)<sup>38</sup>, assim como a disponibilidade de tratamentos.

Os procedimentos terapêuticos do TB são complexos e a avaliação de eficácia da terapêutica contemporânea se baseia em estudos aleatorizados, controlados com placebo ou com controlador ativo, que traduzem os níveis de evidência de cada medicamento ou procedimento (por exemplo, psicoterapia ou psicoeducação). A maioria dos tratamentos propostos refere-se à redução dos sintomas da fase aguda da doença, enquanto que a meta deve ser a remissão completa do episódio e posteriormente, a recuperação funcional do paciente, além da prevenção de recorrências da doença. Por outro lado, poucos estudos se estendem da remissão na fase aguda à profilaxia da doença, o que é de fundamental importância na abordagem de uma doença crônica, como o TB<sup>39</sup>. Portanto o tratamento não resume apenas à simples administração de um medicamento para a fase aguda e sim ao gerenciamento de uma doença complexa, heterogênea e crônica.

Devido ao incremento nas opções terapêuticas nos últimos anos, as diretrizes e os algoritmos de tratamento servem como guia para aumentar a relação custo-efetividade da assistência ao paciente, reduzindo o número de tratamentos utilizados, ou seja, escolhendo aqueles com maior evidência de eficácia. Apesar das limitações das diretrizes, elas orientam a escolha do tratamento e direcionam as pesquisas para superar o desafio do tratamento desta doença complexa. As diretrizes enfatizam a monoterapia durante o primeiro estágio dos algoritmos para tratamento, o que não costuma refletir a realidade da prática clínica no “mundo real”, onde sabemos que apenas 5 a 10% dos pacientes estão em monoterapia e metade deles recebe pelo menos três medicações<sup>40</sup>, e até o momento não contamos com um bom nível de evidência de tratamentos combinados, como por exemplo a combinação lítio – carbamazepina versus lítio – ácido valpróico<sup>41</sup> ou a otimização com antipsicóticos de nova geração.

Apesar de fatores como diagnóstico preciso e tratamento adequado estarem intimamente associados ao sucesso, uma série de fatores biológicos influenciam nele: a capacidade de absorção do organismo dos fármacos, sua metabolização, o coeficiente de ligação às proteínas plasmáticas, a interação com outros fármacos, a capacidade de penetração no tecido alvo, o coeficiente de ligação ao sítio de ação e eventos bioquímicos decorrentes, além de sua excreção, contribuem para a obtenção do efeito desejado. Todos esses processos são interdependentes e podem diferir enormemente entre os indivíduos<sup>42</sup>. Igualmente importantes são as alterações físicas e funcionais de receptores e enzimas relacionadas à farmacodinâmica dos medicamentos. Além dos aspectos inerentes ao medicamento, a aderência ao tratamento é essencial para o sucesso terapêutico.

Em nosso meio, a falta de tratamento adequado de pacientes bipolares, particularmente no nível da prevenção secundária, se deve à falta de reconhecimento dos sintomas pelos pacientes e pelos profissionais de saúde mental, a disponibilidade inadequada de tratamentos, a utilização inadequada dos recursos disponíveis, barreiras econômicas e o estigma dos pacientes. Para avaliar a situação no Brasil, em 2000 iniciamos um programa de políticas públicas para a prevenção de recaídas maníacas na cidade de São José do Rio Preto, no interior do estado de São Paulo<sup>43</sup>, justificado pelo elevado número de Autorizações de Internações Hospitalares (AIHs) no Estado de São Paulo (10000 AIHs em 2000) para uma doença com alto potencial tratável. Após quatro anos de pesquisa, ao contrário do que se pensava inicialmente, observamos que os recursos para o principal tratamento profilático na época (com lítio) estavam disponíveis na Rede do Sistema Único de Saúde (SUS)

# ARTIGO //

por **RICARDO ALBERTO MORENO,  
RODOLFO NUNES CAMPOS E DORIS  
HUPFELD MORENO**

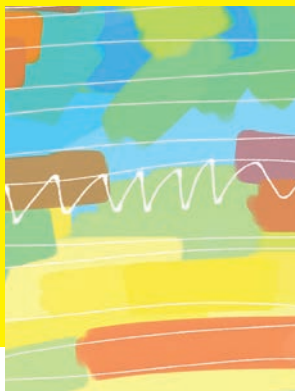
# ARTIGO

e eram suficientes. Houve apenas a necessidade de treinamento das equipes de saúde sobre a doença e seu tratamento e acerca da melhor utilização dos recursos do SUS para a Psiquiatria e para os usuários a necessidade de psicoeducação.

## **Conclusão**

O TB é uma doença heterogênea com origem multifatorial que exhibe um padrão complexo de interação entre os fatores genéticos, biológicos, psicológicos e ambientais. O TEB é caracterizado por uma multiplicidade de manifestações clínicas, de evolução recorrente, curso crônico, com elevado potencial de morbi-mortalidade, com comorbidades mais como regra do que exceção, com potencial prejuízo funcional, social, psicológico e cognitivo e com conseqüente variabilidade de resposta a tratamento. Desta forma, a abordagem terapêutica deve incluir o trabalho de uma equipe multiprofissional que aborde desde aspectos clínicos relacionados à doença e seu tratamento médico à identificação de necessidades individuais de cada paciente e sua família, entre outros, para maximizar eficácia, eficiência e efetividade do tratamento. Ele não se limita à simples prescrição de um medicamento, mas sim ao gerenciamento pelo médico psiquiatra da equipe multidisciplinar que abordará uma doença complexa e multifacetada. A abordagem deve ser voltada para o paciente, seus parentes e descendentes isto é, melhorando o entendimento da doença e seu tratamento, intervindo no ambiente familiar e de trabalho do paciente visando promover estilos de vida saudáveis, diminuindo fatores de risco, a identificando parentes afetados pelo ETB e pessoas com risco potencial de adoecer (filhos de bipolares). Para tal, propomos que a doença seja tratada seguindo o modelo médico tradicional, no qual o psiquiatra usa mais o raciocínio médico do que apenas psicopatológico e desempenha um papel central no planejamento terapêutico e na coordenação e avaliação da efetividade de todos os procedimentos realizados. Segundo este modelo, preocupa-se com prevenção secundária e reabilitação em caso de necessidade e toma o devido cuidado na prevenção primária de populações de risco. Isto não significa "medicalisar" pessoas não diagnosticadas e sim usar estratégias para prevenir o aparecimento da doença. Na cardiologia, por exemplo, o médico não espera o paciente enfartar para instituir um tratamento preventivo em populações de risco ou em casos duvidosos. A Psiquiatria não pode ser diferente das outras especialidades médicas.





## DORIS HUPFELD MORENO

*Médica pesquisadora do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA) do Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.*

### Referências

1. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. Soares OT, Moreno DH, de Moura EC, Angst J, Moreno RA. Reliability and validity of a Brazilian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) compared to the Mood Disorder Questionnaire (MDQ). *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32:416-23.
4. Angst J, Meyer DT, Adolfsson R, Skeppar P, Carta M, Benazzi F, Lu RB, Wu YH, Yang HC, Yuan CM, Morselli P, Brieger P, Katzmann J, Leão IAT, del Porto JA, Moreno DH, Moreno RA, Soares OT, Vieta E, Gamma A. Hypomania: a transcultural perspective. *World Psychiatry* 2010;9:41-9.
5. Ratzke R, Moreno DH, Gorenstein C, Moreno RA. Validity and reliability of the Structured Clinical Interview for Mood Spectrum – Brazilian Version (SCIMOODS-VB). *Rev Bras Psiquiatr.* 2011;33:64-7.
6. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Adjacic V, Eich D, Rossler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord.* 2003;73:133-46.
7. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-52.
8. Moreno DH, Dias RS. Epidemiologia. In: Moreno RA, Moreno DH, editors. *Da Psicose Maníaco-Depressiva ao Espectro Bipolar.* 3 ed. São Paulo: Segmento Farma; 2008:126-146.
9. Moreno DH, Andrade LH. Latent class analysis of manic and depressive symptoms in a population-based sample in São Paulo, Brazil. *J Affect Disord.* 2010 ;123:208-15.
10. Merikangas KR, Jin R, He J, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:241-251.
11. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey Replication. [published correction appears in *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(9):1039] *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:543–552.
12. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry.* 2004;55:875–881.
13. Neighbors HW, Trierweiler SJ, Ford BC, et al. Racial differences in DSM diagnosis using a semi-structured instrument: the importance of clinical judgment in the diagnosis of African Americans. *J Health Soc Behav.* 2003;44:237–256.
14. Suppes T, Mintz J, McElroy SL, et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:1089–1096.
15. Newberg AR, Catapano LA, Zarate CA, Manji HK. Neurobiology of bipolar disorders. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2008, 8:93-110.
16. Campos RN, Campos JAO, Sanches M. Evolução Histórica dos Conceitos de Transtorno de Humor e Transtornos de Personalidade: Problemas no Diagnóstico Diferencial. *Rev Psiquiatr.* 2010;37:162-6.
17. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6:127-37.
18. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003a;60:261-9.
19. Moreno DH, Campos RN. Curso e evolução. In: Moreno RA, Moreno DH., editors. *Da Psicose Maníaco-Depressiva ao Espectro Bipolar.* 2ª ed. São Paulo: Segmento Farma; 2008:177-190.
20. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J*

# ARTIGO //

por **RICARDO ALBERTO MORENO,  
RODOLFO NUNES CAMPOS E DORIS  
HUPFELD MORENO**

# ARTIGO

- Psychiatry. 2001;158:420–426.
21. McIntyre RS, Konarski JZ, Yatham LN. Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. *Hum Psychopharmacol*. 2004;196:369–386.
  22. World Health Organization. The World Health Report 2001: mental health: new understanding, new hope. <http://www.who.int/whr/2001/en>. Published 2001. Acessado em 03 de Julho de 2011.
  23. Dell'Osso B, Buoli M, Bortolussi S, Vecchi V, Camuri G, Altamura AC. Patterns of Axis I comorbidity in relation to age in patients with bipolar disorder: a cross-sectional analysis. *J Affect Disord*. 2011;130:318-22.
  24. Petresco S, Gutt EK, Krelling R, Lotufo-Neto F, Rohde LAP, Moreno RA. The prevalence of psychopathology in offspring of bipolar women from a Brazilian tertiary Center. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31:240-6.
  25. Lewinsohn PM, Seeley JR, Buckley ME, Klein DN. Bipolar disorder in adolescence and young adulthood. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2002;11:461-175.vii.
  26. Duffy A, Alda M, Crawford L, Millin R, Grof P. The early manifestation of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*. 2007;9:828-838.
  27. Henin A, Biederman J, Mice E, Sachs GS, Hirshfeld-Becker DR, Siegel RS, McMurrich S, Grandin L, Nierenberg AA. Psychopathology in the offspring of parents with bipolar disorder: a controlled study. *Biol Psychiatr*. 2005;58:554-561
  28. Fajutrao L, Lacklear J, Prialux J et al. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009; 5:3.
  29. WHO. The global burden of disease: 2004 update. WHO. Geneve, Switzerland 2008. <http://www.who.int/whr/2001/en>. Published 2001. Acessado em 03 de Julho de 2011.
  30. Laursen TM, Munk-Olsen T, Gasse C. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PLoS One*. 2011;6:e24597.
  31. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res*. 2011 Sep;131:101-4.
  32. Valtonen H, Suominen K, Mantere O, et al. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1456–1462.
  33. Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord*. 2010;12:1-9.
  34. de Abreu LN, Nery FG, Harkavy-Friedman JM, de Almeida KM, Gomes BC, Oquendo MA, Lafer B. Suicide attempts are associated with worse quality of life in patients with bipolar disorder type I. *Compr Psychiatr*. 2012;53:125-9.
  35. Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the São Paulo ECA study. *J Affect Disord*. 2005;87:231-41.
  36. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, et al. The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics*. 2001;19:483–495.
  37. Moreno RA, Moreno DH, Soares MBM, Ratzke R. Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26:37-43.
  38. Goldberg JF. Optimizing treatment outcomes in bipolar disorder under ordinary conditions. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69:11-9.
  39. Beyer JL. An evidence-based medicine strategy for achieving remission in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69:31-7.
  40. Fountoulakis KN, Vieta E, Siamouli M, Valenti M, Maggira S, Oral T, Giannakopoulos P, Kaprinis GS. Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6:27.
  41. Campos RN, Costa LF, Bio DS, Soeiro-de-Souza MG, Garcia CRL, Demetrio FN, Moreno DH, Moreno RA. LICAVAL: combination therapy in acute and maintenance treatment of bipolar disorder. *Trials* 2010; 11:72.
  42. Stephens JC. Single-nucleotide polymorphism, haplotypes, and their relevance to pharmacogenetics. *Mol Diagn* 1999;4:309-7.
  43. [www.fapesp.br/pesquisa/2001-12909-6](http://www.fapesp.br/pesquisa/2001-12909-6)
  44. §Corresponding author
  45. Ricardo Alberto Moreno