

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Sr. Prof. Doutor Pio de Abreu, que logo no primeiro ano do curso despertou o meu interesse pela área da Psiquiatria de uma forma entusiasta, e pela disponibilidade e incentivo à realização deste trabalho.

Um especial agradecimento ao Sr. Dr. José Valente, pela disponibilidade, colaboração, motivação e encorajamento, assim como pelos conhecimentos e experiência transmitidos. A sua orientação e todo o apoio prestado foram cruciais para a realização deste trabalho.

Por fim, agradeço aos meus pais pelo apoio incondicional, pelo carinho, compreensão, tolerância e encorajamento, assim como por me facultarem todos os meios necessários para o alcance do sucesso durante o meu percurso académico.

RESUMO

Introdução: A perturbação bipolar é uma perturbação grave, crónica, incapacitante e difícil de tratar, com elevado impacto na vida social, familiar e profissional do doente e com elevados custos para o próprio e para a sociedade. Está associada a elevada morbilidade e mortalidade, com uma diminuição significativa da qualidade de vida. As comorbilidades são muito comuns na perturbação bipolar, sendo que a maioria tem pelo menos uma comorbilidade e muitos têm mais de uma.

Objectivos: Este trabalho pretende sintetizar o que existe na literatura sobre comorbilidades psiquiátricas na perturbação bipolar, nomeadamente com as perturbações do eixo I, bem como realçar as suas implicações clínicas.

Métodos: Para a realização do mesmo, consultaram-se artigos científicos publicados e referenciados na MedLine/ PubMed.

Resultados: A perturbação bipolar apresenta uma probabilidade duas vezes maior de ser acompanhada por outra perturbação psiquiátrica do eixo I, do que existir isoladamente, sendo raros os casos puros desta patologia. A literatura estabelece uma elevada co-ocorrência com as perturbações pela utilização de substâncias, perturbações de ansiedade, perturbações do comportamento alimentar e ainda perturbação de hiperactividade com défice de atenção. A comorbilidade das perturbações por utilização de substâncias é maior nos doentes do sexo masculino, enquanto no sexo feminino prevalecem as perturbações de ansiedade e as perturbações alimentares. De um modo geral, as comorbilidades influenciam negativamente o curso da doença e estão associadas a uma idade de início mais precoce, a um pior prognóstico, a episódios mais graves e longos, a uma remissão clínica mais difícil de atingir e de duração mais curta, maiores dificuldades no tratamento, com resultados mais pobres, menor adesão e maior

número de complicações, assim como maior prevalência de co-ocorrência de outras comorbidades, nomeadamente de outras perturbações do eixo I.

Conclusões: As comorbidades na perturbação bipolar podem dificultar e atrasar o diagnóstico, acelerar o início da doença e dificultar a recuperação quer a curto, quer a longo prazo. Assim, estes doentes devem ser cuidadosamente avaliados, pois apresentam um risco elevado de desenvolverem comorbidades do eixo I ao longo da vida. Por outro lado, também se deve ter em atenção que os doentes com diagnósticos de perturbações do eixo I, devem ser estudados para verificar a possibilidade de co-ocorrência de bipolaridade, assegurando, deste modo, uma intervenção adequada.

PALAVRAS-CHAVE

Perturbação Bipolar; Comorbidade; Perturbações pela utilização de substâncias; Perturbações de Ansiedade; Perturbação de Hiperactividade com Défice de Atenção; Perturbações Alimentares.

ABSTRACT

Introduction: The bipolar disorder is a severe, chronic, incapacitating and difficult to treat disorder, with a high impact on the social, family and professional life of patients and elevated costs both for the patient and society. It's associated with high morbidity and mortality and with a significant decrease in the quality of life. Comorbidities are common in the bipolar disorder; being that most patients have at least one comorbidity e many have more than one.

Objectives: This project intends to summarize the existing literature about psychiatric comorbidities in the bipolar disorder, particularly with disorders of axis I and highlight their clinical implications.

Methods: In order to execute this project, published and referenced in MedLine/PubMed scientific articles were consulted.

Results: The probability of the bipolar disorder co-existing with another psychiatric disorder of axis I is twice as big as it existing alone, being very rare pure cases of this pathology. The literature establishes a strong co-existence of bipolar disorder with disorders caused by the use of substances, anxiety disorders, eating disorders and attention deficit and hyperactivity disorder. The comorbidity of substance use disorders is greater in male patients, whereas in female patients it is the anxiety and eating disorders that prevail. In general terms, the comorbidities negatively influence the course of the illness and are associated with an earlier age of onset, a worse prognostic, more serious and longer episodes, a harder to achieve clinical remission with a shorter duration, more difficulties in treatment with worse results, less adhesion and a larger number of complications, and also a stronger co-existence of other comorbidities, particularly of other axis I disorders.

Conclusions: In bipolar disorder the existence of comorbidities can complicate and delay the diagnosis, accelerate the beginning of the illness and complicate the recovery both in short and long terms. So, these patients should be carefully evaluated because they present a high risk of developing comorbidities of axis I throughout life. On the other hand, it should also be taken into account that patients diagnosed with axis I disorders, should be studied to verify the possibility of occurring bipolarity, making sure, in this way, that an adequate intervention is prepared.

KEY-WORDS

Bipolar Disorder; Comorbidity; Substance use disorders; Anxiety Disorders; Attention Deficit and Hyperactivity Disorder; Eating Disorders

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	7
1.1. A Perturbação Bipolar	7
1.1.1. Pequena perspectiva histórica	7
1.1.2. Alguns aspectos clínicos e epidemiológicos	8
1.2. Comorbilidade	10
1.2.1. O conceito de comorbilidade e a sua problemática	10
1.2.2. Comorbilidade da perturbação bipolar	13
2. PERTURBAÇÕES PELA UTILIZAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS	16
3. PERTURBAÇÕES DE ANSIEDADE	23
3.1. Fobia Social	27
3.2. Perturbação pós-stress traumático	29
3.3. Perturbação de Pânico	32
3.4. Perturbação Obsessiva-compulsiva	33
4. PERTURBAÇÃO DE HIPERACTIVIDADE COM DÉFICE DE ATENÇÃO	36
5. PERTURBAÇÕES DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR	40
6. CONCLUSÃO	47
7. BIBLIOGRAFIA	49

1. INTRODUÇÃO

1.1. A Perturbação Bipolar

1.1.1. Perspectiva Histórica

Hipócrates utilizou o termo melancolia para descrever um estado de "aversão à comida, desânimo, irritabilidade, insónia e agitação."

Aretaeus de Capadócia, no séc. I a.C., foi provavelmente quem primeiro descreveu a mania e a melancolia como dois estados fenomenologicamente diferentes da mesma doença.

O primeiro texto inteiramente dedicado à doença afectiva foi elaborado por Robert Burton, *Anatomia da melancolia*, publicado em 1627.

Durante o Renascimento, época de transição entre a medicina tradicional e a moderna, estas teorias são contestadas. Já no século XIX, o francês Jean-Philippe Esquirol (1840) poderá ter sido o primeiro psiquiatra nos tempos modernos a sugerir que uma perturbação do humor pode apresentar várias formas de depressão e de psicose. Também no mesmo século, Jean-Pierre Falret, médico francês, descreveu uma entidade nosológica distinta, caracterizada por crises repetidas de mania e depressão – *Folie circulaire* (1851). Jules Baillarger, observou também um quadro clínico semelhante designando-o por *folie á double forme* (1856).

No entanto, no fim do século XIX, e apesar das contribuições de Falret e Baillarger entre outros, a maioria dos clínicos continuava a considerar a mania e a melancolia como entidades distintas, crónicas e com curso deteriorante (Goodwin e Jamison, 1990).

Por fim, a depressão maníaca foi descrita no final do século XIX pelo psiquiatra Emil Kraepelin, fenomenologista alemão, com base em anos de observações clínicas, que estabeleceu a doença maníaco-depressiva como entidade nosológica distinta, com sintomatologia e evolução próprias. Num período relativamente curto de tempo, os pontos de vista de Kraepelin alcançaram grande aceitação, contribuindo para uma relativa unificação conceitual da psiquiatria europeia (Goodwin e Jamison, 1990).

As concepções de Kraepelin, trazendo para a psiquiatria um modelo médico firmemente enraizado em observações clínicas (quanto à sintomatologia e evolução ao longo do tempo), foram de extremo valor e continuam em vigor actualmente.

1.1.2. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A psicose maníaco-depressiva, entidade nosológica distinta estabelecida por Kraepelin, actualmente denominada Perturbação Afectiva Bipolar pela CID-10 (1992) ou Perturbação Bipolar pela DSM-IV-TR (2002) (denominação esta que vai ser usada ao longo deste trabalho já que a maioria dos estudos revistos usaram a DSM), é uma perturbação grave e debilitante com elevado impacto na vida social, familiar e profissional do doente (Nery *et al.*, 2008; Gutiérrez-Rojas *et al.*, 2008). É uma doença crónica, recorrente, incapacitante e difícil de tratar, caracterizada por uma evolução em fases cíclicas de mania/hipomania e depressão, intercaladas por períodos de remissão clínica (Balanzá-Martínez *et al.*, 2010).

A perturbação bipolar é uma perturbação do humor, caracterizada por uma variação extrema deste (El-Mallakh e Hollifield, 2008), entre uma fase maníaca/hipomaníaca (dependendo da gravidade dos sintomas), expressa por humor eufórico ou irritável, aumento da auto-estima ou ideias de grandiosidade, necessidade reduzida de dormir, pressão do discurso, taquipsiquia ou fuga de ideias, distractibilidade, hiperactividade, diminuição da capacidade reflexiva e envolvimento em actividades potencialmente perigosas, e uma fase depressiva, caracterizada por humor depressivo, anedonia, alterações do sono, do apetite e da libido, cognições negativas como desvalorização pessoal, culpa ou pessimismo, ideias de morte ou de suicídio e mesmo tentativas de suicídio, inibição psicomotora e dificuldades cognitivas, como baixa concentração e memória, e dificuldade em tomar decisões (Barracough e Gill, 1996; Harrison *et al.*, 2005). Por vezes, nos episódios graves de mania ou depressão, o doente pode apresentar sintomas psicóticos, como alucinações ou delírios (Barracough e Gill, 1996), os quais podem ser congruentes ou não com o humor. Outras vezes as fases são mistas, que se caracterizam por manifestações simultâneas de depressão e mania/hipomania (Barracough e Gill, 1996; Kaplan *et al.*, 2005; Harrison *et al.*, 2005). A natureza e duração dos episódios variam individualmente, tanto em intensidade como em duração.

A perturbação bipolar está associada a significativa morbilidade e mortalidade, com uma elevada diminuição na qualidade de vida (Kauer-Sant'Anna *et al.*, 2007), quer para o doente, quer para as suas famílias (Angst e Preisig, 1995; Macedo *et al.*, 2000), acarretando pesados custos para o doente e para a sociedade (Altamura, 2007).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a perturbação bipolar é, entre as perturbações psiquiátricas, a segunda causa de incapacidade, depois da depressão unipolar e antes da esquizofrenia (Gutiérrez-Rojas *et al.*, 2008).

A perturbação bipolar geralmente desenvolve-se no final da adolescência ou no início da idade adulta. Pelo menos metade dos casos começa antes dos vinte e cinco anos de idade (Kessler *et al.*, 2005). Afecta 1% da população geral (Goodwin e Jamison, 1990), mas pode atingir os 5% (Akiskal *et al.*, 2000), tendo uma frequência semelhante em ambos os sexos, e uma distribuição geográfica universal (Goodwin e Jamison, 1990).

A perturbação bipolar é o diagnóstico psiquiátrico mais frequentemente associado com comportamentos suicidas. A taxa de suicídio entre a população bipolar, ainda que os valores variem de acordo com os estudos, é de cerca de 15% (Simpson e Jamison, 1999), com predomínio nas fases depressivas, ocorrendo 1% por ano, o que corresponde a cerca de 60 vezes mais que na população geral, em que a taxa é de cerca de 0,015% (Neves *et al.*, 2009).

1.2. Comorbilidade

1.2.1 O conceito de comorbilidade e a sua problemática

O termo comorbilidade resulta da junção do prefixo latino *cum*, que significa correlação, e da palavra morbilidade, originada de *morbus*, que designa estado patológico ou doença (Petribu, 2001).

A comorbilidade foi introduzida na medicina por Feinstein, em 1970, para designar casos em que uma entidade clínica distinta adicional ocorria durante o curso clínico de uma doença (Maj, 2005).

Desde a introdução deste conceito na Psiquiatria, surgiram várias discussões em torno da sua definição. Desde muito cedo, estabeleceram-se divergências que vão desde o significado do termo, até à metodologia utilizada nas pesquisas que investigam a presença de comorbilidades e à relação entre as doenças em estudo (Franco, 2006).

Wittchen, em 1996, afirma que as comorbilidades não são apenas um artefacto produzido pelo acaso ou características da população ou da amostra, e que a sua ocorrência não é um acontecimento raro. Segundo o mesmo autor, pelo menos um terço de todos os casos estudados em amostras da população geral, preenchem critérios diagnósticos para mais de uma perturbação, especialmente quando se considera a vida inteira de um indivíduo.

Um estudo baseado em dados do Australian National Survey of Mental Health and Well-Being (2002), mostra que 21% dos doentes que preenchem os critérios do DSM-IV para qualquer perturbação mental, preenchem também critérios para três ou mais perturbações concomitantes (Maj, 2005).

A relação entre duas doenças que ocorrem simultaneamente pode estabelecer-se, de uma forma geral, através de quatro grandes modelos (Petribu, 2005; Wittchen, 1996):

- a) Uma doença determina a outra;
- b) Uma doença precede e predispõe ao aparecimento da outra;
- c) Um factor comum na origem das duas doenças;
- d) Factores potencialmente activos, transmitidos geneticamente ou adquiridos, que interagem entre si e causam uma ou mais doenças;

No entanto, segundo alguns autores, o uso do termo comorbilidade para designar a concomitância de dois ou mais diagnósticos psiquiátricos, poderá ser incorrecto. São várias as causas apontadas. Por um lado, sugere-se que na maioria dos casos, não está claro se o diagnóstico concomitante realmente reflecte a presença de entidades clínicas

distintas ou se reflecte múltiplas manifestações de uma única entidade clínica (Maj, 2005). Por outro lado, a prevalência de perturbações comórbidas por vezes são mais elevadas que as mesmas perturbações na população geral. Esta ocorrência não é comum em Medicina (Petribu, 2005), sugerindo que a comorbilidade possa ser, em certa medida, um subproduto de algumas características dos sistemas de diagnóstico vigentes (Maj, 2005).

As classificações actuais (DSM-IV-TR e CID-10) têm um grande número de categorias, a partir do aumento da cobertura diagnóstica e da fragmentação das já existentes (Petribu, 2001). Segundo Maj (2005), se as delimitações são feitas quando não existem na natureza, a probabilidade de vários diagnósticos num único indivíduo aumenta. Outra característica dos actuais sistemas de classificação é o número limitado de regras hierárquicas (Maj, 2005), que pode também levar ao aumento da ocorrência de comorbilidades (Petribu 2001).

A co-ocorrência de múltiplos diagnósticos psiquiátricos é bastante frequente, facto que pode também ser consequência da introdução de entrevistas estruturadas no exame psiquiátrico, que influenciou a detecção das comorbilidades, já que estas incluem uma investigação padronizada das diferentes categorias diagnósticas (Maj, 2005). Este método torna a avaliação mais sensível na detecção das comorbilidades (Franco, 2006).

Também se deve ter em conta que cada estudo que aborda comorbilidades é significativamente influenciado por vários factores. Os estudos focam de formas diferentes as comorbilidades, usam instrumentos diversos, abordam períodos de tempo diferentes e, assim, as prevalências encontradas também variam dentro de uma faixa bastante ampla (Franco, 2006).

No entanto, o reconhecimento das comorbilidades na área da Psiquiatria é de grande importância clínica, principalmente pela elevada prevalência destes quadros.

Pelo menos 30% dos casos estudados em amostras da população geral, preenchem critérios para mais de uma doença psiquiátrica (Wittchen, 1996). Ao serem estudadas amostras clínicas, esta proporção pode chegar a 67% (McElroy *et al.*, 2001).

1.2.2. Comorbilidades da perturbação bipolar

Comorbilidade pode então ser definida como a ocorrência de duas ou mais perturbações no mesmo doente (Krishnan, 2005), em que uma influencia o curso, resultado ou resposta ao tratamento de uma segunda perturbação coexistente (McElroy *et al.*, 2001).

As perturbações do humor em geral, e a perturbação bipolar em particular, estão associadas a elevadas taxas de comorbilidades (El-Mallakh e Hollifield, 2008). Os índices de comorbilidade entre doentes bipolares variam de 30% a quase 100%, conforme a metodologia e amostra seleccionada (Vieta *et al.*, 2001), em que a maioria tem pelo menos uma comorbilidade médica ou psiquiátrica coexistente, e muitos têm mais de uma (Balanzá-Martínez *et al.*, 2010).

Como a presença de comorbilidades é regra e não excepção (Baldassano., 2006), um dos problemas comuns é a dificuldade no diagnóstico (McIntyre *et al.*, 2004). Um estudo realizado em 2003 pela National Depressive and Manic-Depressive Association, revelou que 60% dos doentes bipolares tinham sido previamente diagnosticados com depressão unipolar e 26% com perturbações de ansiedade. Outros diagnósticos comuns incluem esquizofrenia (18%), perturbações de personalidade (17%), alcoolismo (14%) e perturbação esquizoaffectiva (11%) (Baldassano, 2006).

De um modo geral, as comorbilidades influenciam negativamente o curso da doença (McIntyre *et al.*, 2004). Uma parte da carga global da perturbação bipolar parece ser mediada pela presença de comorbilidades (Sentissi *et al.*, 2008), as quais se associam a episódios mais graves e longos, com períodos de remissão clínica mais difícil de atingir e mais curtos (Baldassano, 2006), ao aumento dos problemas com o tratamento, nomeadamente resultados mais pobres, menor adesão e maior índice de complicações, como violência e taxas elevadas de suicídio (Krishnan, 2005), assim como a um pior prognóstico funcional global (McIntyre *et al.*, 2004).

Deste modo, as comorbilidades na perturbação bipolar podem dificultar e atrasar o diagnóstico, acelerar o início da doença e dificultar a recuperação a curto e longo prazo (McIntyre *et al.*, 2004).

As comorbilidades estão também significativamente associadas a ideação/tentativa de suicídio - 74% dos doentes bipolares com comorbilidades apresentam pelo menos uma tentativa de suicídio, em contraste com os 24% naqueles sem comorbilidades (Vieta *et al.*, 2000).

A perturbação bipolar frequentemente coexiste com perturbações do eixo I e do eixo II (Tabela 1). Apresenta duas vezes mais probabilidade de ser acompanhada por uma outra perturbação psiquiátrica do eixo I, do que existir isoladamente (McIntyre, 2004). Num estudo de comorbilidades do eixo I realizado por McElroy *et al.* (2000), verificou-se que 65% dos doentes bipolares têm uma ou mais comorbilidades, 42% têm duas ou mais e 24% dos doentes têm três ou mais comorbilidades (Baldassano, 2006). Alguns autores sugerem que a existência de uma perturbação comórbida aumenta o risco de ter duas, três ou mais comorbilidades (Issler *et al.*, 2004).

Os estudos de comorbilidades da perturbação bipolar têm revelado que são poucos os casos puros desta patologia (Brieger, 2000). Assim, as perturbações de

ansiedade (Chen e Dilsaver, 1995; Himmelhoch, 1999), abuso/dependência de álcool e outras substâncias (Tohen e Zarate, 1999), perturbações do comportamento alimentar (Wildes *et al.*, 2008), perturbações da personalidade (Fan e Hassell, 2008) e perturbação de hiperactividade com défice de atenção (Wingo e Ghaemi, 2007) têm sido referidas na literatura como tendo uma elevada comorbilidade com a perturbação bipolar. Os homens apresentam mais frequentemente perturbações relacionadas com a utilização de substâncias, nomeadamente o álcool, enquanto comorbilidade com perturbações de ansiedade e perturbações do comportamento alimentar são mais prevalentes no sexo feminino (Krishnan., 2005). Um grande estudo da Fundação Stanley (2000) não mostrou diferenças das comorbilidades psiquiátricas entre os pacientes com perturbações bipolares I e II (McElroy *et al.*, 2001). No entanto, os doentes bipolares tipo II apresentam maiores taxas de comorbilidades em relação aos doentes bipolares tipo I (Baldassano, 2006).

Tabela 1 – Perturbações psiquiátricas frequentemente associadas à perturbação bipolar

Perturbação Psiquiátrica comórbida	Taxa média de comorbilidade (%)*
Qualquer perturbação do eixo I	65
Perturbações do consumo de substâncias	56
Abuso de álcool	49
Abuso de outras drogas	44
Perturbações de ansiedade	55
Fobia social	47
Perturbação de stress pós-traumático	16
Perturbação de pânico	11
Perturbação obsessiva-compulsiva	10
Perturbação da personalidade	36
Perturbação do controlo dos impulsos	16
Perturbação do comportamento alimentar	10
Perturbação de hiperactividade com défice de atenção	10

(Adaptado de Singh e Zarate, 2006)

2. PERTURBAÇÕES POR UTILIZAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS

As perturbações por utilização de substâncias representam um importante fardo para as famílias e para a sociedade em todo o mundo. O Relatório sobre a Saúde no Mundo (2002) indica que 8,9% da carga global das doenças resulta do abuso/dependência de substâncias.

Os doentes com perturbação bipolar têm um risco extremamente elevado de ocorrência de perturbações pela utilização de substâncias. A prevalência desta comorbilidade é mais elevada na perturbação bipolar do que em qualquer outra doença psiquiátrica, com taxas que variam de 40 a 60% (Ostacher *et al.*, 2010).

As taxas de alcoolismo e de abuso/dependência de outras substâncias são significativamente maiores em doentes bipolares do que na população geral (Vornik e Brown, 2006), com uma taxa de cerca de 13,8% (Frye e Salloum, 2006). Outras condições psiquiátricas que apresentam taxas elevadas de perturbações pela utilização de substâncias são a esquizofrenia (33,7%), a perturbação de pânico (28,7%) e a depressão unipolar (16,5%) (Frye e Salloum., 2006).

Estudos epidemiológicos demonstram que o abuso de substâncias é muito comum nos doentes com perturbação bipolar I e II. A substância que é consumida mais frequentemente é o álcool, com taxas que variam de 30% a 69%, seguido de outras drogas, com taxas entre 14% a 60% (Krishnan, 2005), sendo a canábica a mais consumida, seguida de cocaína e depois os opióides (Mazza *et al.*, 2009).

Estudos anteriores mostram que o risco de um doente com perturbação bipolar desenvolver abuso/dependência de substâncias é maior na perturbação bipolar I do que na perturbação bipolar II (Mazza *et al.*, 2009). Verifica-se que a prevalência desta comorbilidade entre doentes bipolares I é cerca de 60.7% em relação a 48.1% em

doentes bipolares II, analisando o consumo de qualquer substância; 46.2% versus 39% para o consumo de álcool; 11% versus 5.6% para consumo de cocaína e 20% versus 5.6% para consumo de canábis (Krishnan *et al.*, 2005). Contudo, um estudo recente desenvolvido por Mazza *et al.* (2009) mostra que o consumo de substâncias, comórbido com perturbação bipolar, é mais frequente em doentes com diagnóstico de perturbação bipolar II, 72.4% versus 26.5%, numa amostra de 131 doentes.

Relativamente à idade, alguns estudos mostram que uma idade de início mais precoce está associada a um maior risco de desenvolver abuso/dependência de substâncias (Grunebaum *et al.*, 2006). Este facto, pode dever-se a uma maior impulsividade, característica desta fase, que tem sido postulada como um elo entre a perturbação bipolar e o abuso/dependência de substâncias (Sawnn *et al.*, 2004).

De um modo geral, o tempo médio entre o primeiro episódio de perturbação bipolar e as perturbações pela utilização de substâncias é de cerca de 5,7 anos (Mazza *et al.*, 2009). Os doentes diagnosticados com dependência de drogas ou alcoolismo, em média, experimentaram o primeiro episódio de humor por volta dos dezoito anos de idade, enquanto aqueles sem esta comorbilidade, têm o primeiro episódio aos 24 anos de idade (Grunebaum *et al.*, 2006).

Os doentes bipolares do sexo masculino apresentam taxas mais elevadas de dependência de substâncias quando comparados com doentes bipolares do sexo feminino, cerca de 59,7% versus 37,8% para consumo de álcool e 54,5% versus 33,8% para outras drogas (Krishnan, 2005).

Com o objectivo de avaliar as diferenças de género na prevalência de abuso/dependência de álcool, a Stanley Foundation Bipolar Network (2003) analisou uma população de 267 doentes bipolares, tendo constatado uma prevalência de 49% para os doentes do sexo masculino e de 29% para os do sexo feminino. Este estudo,

avaliou também a vulnerabilidade destes doentes para desenvolverem abuso/dependência de álcool comparando com a população geral, concluindo que o risco de ocorrer esta comorbilidade é maior em doentes bipolares do sexo feminino. A razão para o aumento do risco de alcoolismo em mulheres bipolares quando comparadas com homens bipolares ainda não é clara (Frye *et al.*, 2003; Frye e Salloum., 2006).

Quanto à dependência de outras drogas, verifica-se que o consumo de canábis é mais prevalente no sexo masculino do que no sexo feminino, enquanto o consumo de opiáceos e cocaína é semelhante nos dois sexos (Krishnan, 2005).

Alguns estudos têm sugerido que o abuso/dependência de substâncias pode originar-se numa tentativa de tratamento da perturbação psiquiátrica por parte do doente (Mitchell *et al.*, 2007; Sonne *et al.*, 1994).

A perturbação bipolar comórbida com dependência de substâncias é uma apresentação clínica comum e apresenta desafios significativos (Frye e Salloum., 2006). Doentes com co-ocorrência das duas perturbações têm pior prognóstico do que aqueles que têm uma das perturbações isoladamente (Jaffee *et al.*, 2009).

De uma forma geral, a perturbação bipolar comórbida com abuso/dependência de substâncias é marcada por sintomas mais graves, episódios de humor mais frequentes, comorbilidades médicas (Ostacher *et al.*, 2010), assim como menor qualidade de vida (Goldstein e Bukstein 2010) e prejuízo cognitivo (Mitchell *et al.*, 2007; Balanzá-Martínez *et al.*, 2010). A recuperação é retardada (Mazza *et al.*, 2009), alguns sintomas podem persistir entre episódios e verificam-se taxas mais elevadas de incapacidade e mortalidade (Goldstein e Bukstein 2010).

As perturbações por utilização de substâncias, conferem um aumento significativo de morbilidade na perturbação bipolar (Weiss *et al.*, 2005). Quando comparado com doentes sem comorbilidade, é cada vez mais claro que a co-ocorrência

de dependência de substâncias, leva a mudanças na apresentação da doença, com maior número de episódios de mania, maiores níveis de comportamentos de procura de novidades, tentativas de suicídio, impulsividade, agressividade (Frye e Salloum, 2006), assim como menor adesão e pior resposta à terapêutica (Goldstein e Bukstein 2010; Mazza *et al.*, 2009).

Mesmo os doentes que conseguem superar a dependência de substâncias continuam a apresentar um maior comprometimento funcional, quando comparados a doentes sem história de consumo de substâncias (Goldstein e Bukstein, 2010).

Os estudos tendem a encontrar várias correlações clínicas da perturbação bipolar comórbida com as perturbações de utilização de substâncias, que incluem: prejuízo psicossocial, traços de ansiedade, busca de novidades, maior stress, auto-medicação e factores sociodemográficos, como a condição de minoria, o sexo masculino, a idade jovem e o estado civil solteiro ou divorciado. O conhecimento do perfil dos doentes com perturbação bipolar, que apresentam maior risco de desenvolver abuso/dependência de substâncias comórbida, poderia ajudar à sua prevenção (Grunebaum *et al.*, 2006).

A co-ocorrência da perturbação pela utilização de substâncias está associada a um aumento da comorbilidade do eixo I e II (Mitchell *et al.*, 2007). Os doentes com perturbação bipolar e abuso/dependência de substâncias têm até quatro vezes mais probabilidade de serem diagnosticados com uma outra perturbação do eixo I (Sonne *et al.*, 1994). São também mais propensos a ter uma comorbilidade do eixo II (Mazza *et al.*, 2009; Mitchell *et al.*, 2007), nomeadamente uma perturbação da personalidade do grupo B (Grunebaum *et al.*, 2006). Os doentes dependentes de cocaína têm geralmente mais probabilidade de ter uma perturbação do eixo II do que os doentes dependentes do álcool (Mazza *et al.*, 2009).

O primeiro episódio de alteração do humor da perturbação bipolar, de uma forma geral, precede a ocorrência da perturbação pela utilização de substâncias, independentemente da substância (Grunebaum *et al.*, 2006), complicando posteriormente o curso da doença (Frye e Salloum., 2006).

Comparativamente aos doentes bipolares em remissão clínica, os doentes em fase depressiva apresentam um risco três vezes superior de desenvolver abuso/dependência de substâncias, enquanto os doentes em fase maníaca apresentam um risco seis vezes maior (Grunebaum *et al.*, 2006).

Um estudo retrospectivo realizado por Reich *et al.* (1974) demonstra que as hospitalizações de doentes com perturbação bipolar comórbida com alcoolismo, são mais do dobro por fases maníacas do que por episódios de humor depressivo.

Episódios de mania complicada por alcoolismo comórbido, foram associados a uma maior impulsividade, violência e consumo de outras substâncias (Grunebaum *et al.*, 2006). Além disso, este estudo sugere que doentes bipolares aumentavam o consumo de substâncias durante episódios de mania, a fim de acentuar o estado de mania (Mitchell *et al.*, 2007). Assim, verifica-se que a fase maníaca poderá ser um factor de risco para o desenvolvimento de abuso/dependência de substâncias (Mazza *et al.*, 2009).

Um estudo realizado por Goldstein *et al.* (2006) com 148 doentes com perturbação bipolar comórbida com alcoolismo, demonstrou que para doentes do sexo masculino, níveis elevados de consumo de álcool estão associados a um maior número de episódios maníacos e mais idas ao Serviço de Urgência, enquanto doentes do sexo feminino, níveis elevados de consumo de álcool estão associados a maior número de episódios depressivos ou hipomaníacos, não tendo encontrado nenhuma explicação.

Mesmo baixos níveis de consumo de álcool têm sido associados a mais sintomas da perturbação bipolar, sugerindo que qualquer consumo de álcool entre doentes bipolares, e não só nos alcoólicos, está associado com um curso mais grave da doença (Ostacher *et al.*, 2010)

Mitchell *et al.* (2007), num estudo com 166 doentes bipolares, relata que doentes com alcoolismo comórbido têm mais probabilidade de se encontrarem numa fase depressiva (78,8%), enquanto doentes com dependência de cocaína comórbida, estão mais associados a fases de mania/hipomania (25%) ou estados mistos (33,3%).

Uma história de abuso de substâncias pode afectar a capacidade de recuperação de um episódio afectivo (Baldassano, 2006).

Tohen e Zarate (1999) relatam uma menor probabilidade de recuperação a partir do primeiro episódio, para doentes com abuso de substâncias, quando comparados com doentes sem esta comorbilidade. Após dois meses de um episódio afectivo, aproximadamente 65% dos doentes sem abuso de substâncias atingem a remissão clínica, enquanto que com abuso de substâncias atingem cerca de 40% (Baldassano, 2006).

Doentes com perturbação bipolar e com um passado de perturbação por utilização de substâncias, mostram mais sintomas depressivos e menor qualidade de vida, comparativamente com aqueles sem história de abuso/dependência de substâncias (Ostacher *et al.*, 2010). No mesmo sentido, os doentes hospitalizados devido a episódio maníaco e com história de abuso/dependência de substâncias, têm taxas mais baixas de remissão clínica quando comparados com doentes sem história (Goldberg *et al.*, 1999; Jaffee *et al.*, 2009).

Episódios relacionados com o consumo actual e passado de substâncias, foram associados com aumento da probabilidade de mudança para um estado de

hipomania/mania, antes da recuperação de um episódio depressivo (Ostacher *et al.*, 2010).

Seria de esperar que doentes com consumo actual de substâncias, estivessem mais propensos a mudança de humor, em relação a doentes com uma história passada de consumo de substâncias. No entanto, segundo um estudo desenvolvido por Ostacher *et al.* (2010), ambos os doentes apresentam um risco semelhante. Alguns estudos indicam que uma história passada, mas não actual, de consumo de substâncias, parece estar associada a maior taxa de morbilidade nos doentes bipolares, sugerindo que esta não é devida aos efeitos directos do consumo (Ostacher *et al.*, 2010)

Estudos recentes referem que alguns doentes com perturbação bipolar e abuso/dependência de substâncias podem ter um prognóstico semelhante aos doentes sem história de abuso/dependência de substâncias (Ostacher *et al.*, 2010).

3. PERTURBAÇÕES DE ANSIEDADE

Relatórios datados de 460-337 a.C. já descreviam quadros psicopatológicos como “mania disfórica-irritada” e “depressão agitada”, destacando a importância da agitação e irritabilidade presentes nas perturbações do humor. Kraepelin, em 1921, descreveu a ansiedade como um sintoma que pode estar presente, tanto nos episódios maníacos, como nos episódios depressivos (Issler *et al.*, 2004).

A ansiedade é frequente entre os doentes com perturbação bipolar (Kauer-Sant’Anna *et al.*, 2007) e os estudos têm relatado a presença de sintomas ansiosos, mesmo que não satisfaçam todos os critérios de perturbação de ansiedade (Issler *et al.*, 2004).

As mais recentes investigações, descrevem as perturbações de ansiedade como a comorbilidade psiquiátrica mais prevalente, em doentes com perturbação bipolar (McIntyre *et al.*, 2006; El-Mallakh e Hollifield, 2008). Apresentam prevalências que variam entre 42% a 51% (McElroy *et al.*, 2001) e, frequentemente, têm mais de uma perturbação de ansiedade (Kauer-Sant’Anna *et al.*, 2007). Pesquisas clínicas, mostram que 24% a 79,2% dos doentes com perturbação bipolar, apresentam pelo menos uma perturbação de ansiedade ao longo da vida e, destes, cerca de 47% têm duas ou mais perturbações de ansiedade comórbidas (Issler *et al.*, 2004).

Toda a gama de perturbações de ansiedade é mais prevalente em doentes com perturbação bipolar quando comparados à população geral (El-Mallakh e Hollifield, 2008; Kauer-Sant’Anna *et al.*, 2007), com predomínio no sexo feminino (MacKinnon e Zamoiski, 2006; McIntyre *et al.*, 2006).

Apesar dos resultados serem um pouco controversos nas taxas de prevalência, as perturbações de ansiedade mais comuns são: a fobia social (47%), a perturbação pós-

stress traumático (16%), a perturbação de pânico (11%) e a perturbação obsessiva-compulsiva (10%) (Singh e Zarate, 2006).

Qualquer combinação entre episódios afectivos da perturbação bipolar e perturbações de ansiedade é possível. No entanto, certas perturbações de ansiedade estão mais relacionadas ou com episódios de mania, ou com episódios depressivos. Durante um episódio de mania/hipomania verifica-se uma maior prevalência de perturbação de pânico, enquanto episódios depressivos estão mais associados a perturbação pós-stress traumático e fobia social. Relativamente aos estados mistos, estes relacionam-se mais com a perturbação obsessiva-compulsiva (Sanches *et al.*, 2004).

Uma idade de início precoce da perturbação bipolar está associada a uma maior prevalência de perturbações de ansiedade comórbidas (Perlis *et al.*, 2004; Bauer *et al.*, 2005; Pini *et al.*, 2006), bem como com um maior risco de ter perturbações de ansiedade, sugerindo que uma idade de início precoce é um factor de risco para desenvolver perturbações de ansiedade nestes doentes (Mick *et al.*, 2003). Deste modo, existe uma probabilidade significativamente maior desta associação em idades de início inferiores a treze anos (31,2%), assim como entre os treze e os dezoito anos de idade (23,4%) relativamente aos doentes que tiveram início da perturbação bipolar com mais de dezoito anos de idade (13,3%) (Pini *et al.*, 2006).

Verifica-se, em média, que a idade de início da perturbação bipolar ocorre cerca de 4,5 anos antes do início de uma perturbação de ansiedade (Bauer *et al.*, 2005), excepto na perturbação obsessiva-compulsiva (Pini *et al.*, 2006) e na fobia social (Issler *et al.*, 2004). Entre os doentes bipolares com perturbação obsessiva-compulsiva comórbida, o início desta precede o início da perturbação bipolar (Pini *et al.*, 2006) o que faz pensar que aquela tende a retardar o aparecimento da perturbação bipolar. O mesmo se passa em relação à fobia social comórbida em que, de uma forma geral, o

início da fobia social precede o início da perturbação bipolar em vários anos (Issler *et al.*, 2004; Pini *et al.*, 2006).

McElroy *et al.* (2001) constataram que em 288 doentes bipolares I e II, a taxa de prevalência de perturbações de ansiedade comórbida foi de 17% nos 239 com perturbação bipolar I, e entre os 49 doentes bipolar II, a taxa foi de 12%, não havendo uma diferença significativa.

As perturbações de ansiedade, isoladamente ou em associação com perturbações afectivas, estão associadas a uma variedade de aspectos clínicos (El-Mallakh e Hollifield, 2008; Isser *et al.*, 2004):

a) Uma baixa qualidade de vida, particularmente no domínio psicológico (Kauer-Sant'Anna *et al.*, 2007), com funcionamento social e profissional reduzido (El-Mallakh e Hollifield, 2008). O reconhecimento e tratamento da perturbação de ansiedade pode ajudar os doentes com perturbação bipolar a aliviar a dor psicológica e melhorar a qualidade de vida global (Kauer-Sant'Anna *et al.*, 2007).

b) Características clínicas mais severas. Num estudo de 1000 doentes bipolares, as perturbações de ansiedade, como comorbilidade, foram observadas em 31,9% da amostra (El-Mallakh e Hollifield 2008). Essa co-ocorrência foi associada a uma recuperação mais lenta de um episódio afectivo (Coryell *et al.*, 2009) independentemente da fase (maníaca, depressiva ou mista) (Issler *et al.*, 2004), assim como a uma recaída mais rápida e, conseqüentemente, menos dias em remissão clínica e menor qualidade de vida. O efeito foi ainda maior nos doentes com perturbações de ansiedade múltiplas (El-Mallakh e Hollifield, 2008). Verifica-se também que os doentes bipolares com perturbações de ansiedade comórbidas parecem ter uma maior probabilidade de mudanças rápidas de humor, assim como sintomas mais intensos e

resposta insuficiente ao tratamento (McIntyre *et al.*, 2006), necessitando de um maior número de medicamentos para atingirem a remissão clínica (Issler *et al.*, 2004).

c) Um maior risco de suicídio (Coryell *et al.*, 2009; Neves *et al.*, 2009), aumentando para o dobro a probabilidade de ideação suicida (El-Mallakh e Hollifield, 2008).

d) Maior prevalência de consumo de substâncias nestes doentes (Issler *et al.*, 2004).

A compreensão da relação entre a perturbação bipolar e a perturbação de ansiedade comórbida sugere a importância da triagem dos doentes para associação a outros factores, como risco de suicídio, mudança rápida de humor e abuso/dependência de substâncias (Kauer-Sant'Anna *et al.*, 2007).

De acordo com alguns estudos, não está ainda claro se o pior prognóstico está relacionado com o efeito aditivo das duas condições incapacitantes, a perturbação bipolar e a perturbação de ansiedade, ou com uma interacção directa entre as duas (El-Mallakh e Hollifield, 2008).

Freeman *et al.* (2002) numa revisão da literatura, ao verificarem uma elevada prevalência de perturbações de ansiedade comórbidas com perturbação bipolar, sugerem três hipóteses para explicar a associação observada. A primeira hipótese, consiste em duas entidades distintas que se sobrepõem, tendo em conta a elevada prevalência destas perturbações. A segunda hipótese, diz que as duas perturbações podem co-ocorrer porque, apesar de distintas, a sua fisiopatologia sobrepõe-se parcialmente. Ou, finalmente, esta associação pode ser devido ao facto de que ambas as perturbações têm a mesma fisiopatologia fundamental da desregulação do afecto, sendo diferentes manifestações da mesma anormalidade subjacente. Mais estudos serão necessários para esclarecer os mecanismos envolvidos (Issler *et al.*, 2004).

A presença de níveis mais elevados de ansiedade durante os episódios afectivos parece marcar uma morbidade depressiva substancialmente maior a longo prazo. Isso foi constatado, por exemplo, no estudo de Coryell *et al.* (2009), em que doentes bipolares foram seguidos num período de 20 anos, verificando-se uma menor proporção de episódios maníacos/hipomaníacos.

A comparação das prevalências de comorbilidades dos doentes bipolares com perturbações de ansiedade comórbidas, mostraram que a prevalência destas últimas não diminuem ao longo do tratamento, como ocorre na comorbilidade de consumo de substâncias (Vieta *et al.*, 2001). A persistência das perturbações de ansiedade, provavelmente, reflecte a dificuldade no tratamento destes doentes (Issler *et al.*, 2004).

Portanto, a comorbilidade de perturbação bipolar com perturbação de ansiedade é muito importante, não só devido à sua elevada prevalência, mas também devido ao impacto negativo no curso da perturbação bipolar, e por representar um desafio na planificação de estratégias terapêuticas eficazes (Issler *et al.*, 2004).

3.1. Fobia Social

A fobia social é uma comorbilidade frequente das perturbações do humor (Kessler *et al.*, 1994), sendo comum entre os doentes com perturbação bipolar (Pini *et al.*, 2006).

Segundo alguns estudos clínicos, a prevalência ao longo da vida de fobia social em doentes com perturbação bipolar varia de 13,6% a 33,3%, enquanto os estudos epidemiológicos apontam para 5,9% a 47,1%, com prevalências mais elevadas em doentes bipolares II (Issler *et al.*, 2004). Outros estudos encontram prevalências mais

elevadas nos doentes bipolares I, que podem variar entre 47% a 51,6% (Pini *et al.*, 2006).

Estudos epidemiológicos sugerem que a fobia social seja mais prevalente em mulheres do que em homens (1,5:1), e em pessoas de baixo nível sócio-económico (Kessler *et al.*, 1994).

Angst (1998) descreveu uma associação significativa entre fobia social e perturbação bipolar tipo II, nomeadamente durante episódios de hipomania.

A comorbilidade de fobia social foi associada a uma idade de início mais precoce da perturbação bipolar (Pini *et al.*, 2006) e tende a iniciar-se vários anos antes desta (Issler *et al.*, 2004; Pini *et al.*, 2006), cerca de 50% na adolescência e 50% por volta dos 20 anos de idade (Kessler *et al.*, 1994).

Em doentes bipolares, a fobia social comórbida parece ter como consequências principais a gravidade e generalização dos sintomas de fobia social, múltiplas comorbilidades, maiores taxas de incapacidade, associação com consumo de substâncias (Issler *et al.*, 2004) e uma pior qualidade de vida (Kauer-Sant'Ann *et al.*, 2007).

Os níveis de sensibilidade interpessoal, obsessão, ansiedade, fobia e ideação paranóide foram significativamente maiores em doentes bipolares com fobia social comórbida, do que naqueles sem esta comorbilidade (Pini *et al.*, 2006).

A constatação de que sintomas de mania têm uma associação relativamente forte com sintomas de fobia social parece contraditória. O medo de falar em público, o sentimento de inferioridade e outros sintomas parecem colidir com sentimentos de grandiosidade e fuga de ideias. Uma possibilidade é que os sintomas de fobia social surjam num episódio depressivo e se mantenham activos na fase maníaca (Pini *et al.*, 2006).

Dilsaver e Chen (2003) observaram que os pacientes internados por mania mista com depressão, apresentaram uma elevada prevalência de fobia social (68,4%).

A fobia social também pode representar uma apresentação intrínseca da componente depressiva da perturbação bipolar. O quadro clínico pode ser dominado por prejuízo severo na interação social (Pini *et al.*, 2006).

Verifica-se que os doentes bipolares com fobia social comórbida, são mais propensos a desenvolverem perturbações por utilizações de substâncias, provavelmente como forma de lidar com a ansiedade e numa tentativa de aumentar a interação social (Ham e Hope, 2003). A desinibição e melhoria na socialização, que estes doentes apresentam, podem ser mediadas pelo aumento da auto-confiança, resultante de uma hipomania desencadeada pelo álcool (Isser *et al.*, 2004).

3.2. Perturbação pós-stress traumático

A perturbação pós-stress traumático foi descrita há mais de 100 anos atrás, porém a sua categorização como entidade diagnóstica ocorreu somente em 1980 (Vieira e Gauer, 2003).

Desde as primeiras descrições de casos clínicos de histeria que se procuraram relações psicológicas entre os sintomas apresentados e um evento traumático vivido pelo doente. Mais tarde, o que parecia ser um fenómeno restrito a doentes que vivenciaram a guerra, mostrou-se ser um quadro muito mais amplo e inespecífico (Schestatsky *et al.*, 2003).

A perturbação pós-stress traumático é uma doença severa e incapacitante, que afecta uma parte significativa da população (Vieira e Gauer, 2003), aproximadamente 7,87% da população portuguesa (Albuquerque *et al.*, 2003).

Existem uma variedade de eventos traumáticos passíveis de levar a uma perturbação pós-stress traumático (Bauer *et al.*, 2005), como na infância o trauma físico (17%) ou sexual (23%), na idade adulta um ataque físico (9%), violação (9%) e ainda outros traumas (44%) como incêndios, acidente grave de viação, guerra, catástrofe natural ou a morte violenta de um familiar ou amigo (Albuquerque *et al.*, 2003; Bauer *et al.*, 2005).

Doentes que sofrem de perturbações psiquiátricas podem ser mais vulneráveis ao desenvolvimento de perturbação pós-stress traumático após vivenciarem experiências traumáticas (Assion *et al.*, 2009). Tem uma prevalência elevada na população geral, assim como em doentes com perturbação bipolar (El-Mallakh e Hollifield., 2008). A prevalência da perturbação pós-stress traumático comórbida com perturbação bipolar varia de 16% a 39% (Otto *et al.*, 2004; Isser *et al.*, 2004), sendo que os doentes do sexo feminino têm quase duas vezes mais probabilidade de a desenvolverem, quando comparados aos do sexo masculino (20,9% versus 10,6%) (El-Mallakh e Hollifield., 2008).

Há uma crescente evidência que sugere que experiências traumáticas podem ter um impacto negativo sobre o curso da doença mental (Assion *et al.*, 2009). A presença concomitante de perturbação pós-stress traumático e perturbação bipolar está associada a uma história de trauma (Vieira e Gauer, 2003). Garno e Goldberg (2005) relataram a ocorrência de trauma grave na infância em cerca de metade de uma amostra de doentes com perturbação bipolar.

Um estudo desenvolvido por Assion *et al.* (2009) relata uma correlação entre a perturbação pós-stress traumático em doentes bipolares e o número de irmãos. Constatou-se que um maior número de irmãos pode contribuir para um ambiente familiar com maiores níveis de stress emocional, e daí maior probabilidade de exposição a traumas.

De uma forma geral, estudos com doentes bipolares demonstram uma relação entre abuso e/ou negligência infantil e um início mais precoce da doença, maior gravidade da mania, assim como maior número de episódios maníacos e taxas mais altas de tentativas de suicídio (Assion *et al.*, 2009). A co-ocorrência de perturbação pós-stress traumático e perturbação bipolar está associada a sintomas mais severos, maior número de hospitalizações, maior tendência para desenvolver perturbações pela utilização de substâncias (Vieira e Gauer, 2003), um menor nível de funcionamento psicossocial (Assion *et al.*, 2009), um maior risco de ter outras perturbações de ansiedade concomitantes (Isser *et al.*, 2004) e a uma pior qualidade de vida (Kauer-Sant'Ann *et al.*, 2007).

Os doentes com perturbação bipolar parecem apresentar um maior risco de vivenciarem eventos traumáticos (Assion *et al.*, 2009). Este risco pode ser devido a um comportamento problemático durante episódios de mania. Além disso, eventos traumáticos que ocorrem durante um episódio de mania/hipomania têm uma elevada probabilidade de induzir sintomas pós-stress traumático (El-Mallakh e Hollifield., 2008).

Entre os factores de risco para doentes bipolares desenvolverem perturbação pós-stress traumático, destacam-se a presença de múltiplas comorbilidades do eixo I, maior tempo de exposição ao trauma, baixo nível socioeconómico e escasso apoio social. Verifica-se também uma relação significativa entre a dependência de álcool dos

pais de um doente com perturbação bipolar, e a ocorrência de perturbação pós-stress traumático comórbida nesse doente (Assion *et al.*, 2009).

3.3. Perturbação de Pânico

A perturbação de pânico é uma das perturbações de ansiedade mais frequentes, causa de sofrimento e de incapacidade, particularmente em jovens (Gouveia *et al.*, 2004).

A prevalência da perturbação de pânico é cerca de 1% na população geral (Isser *et al.*, 2004), com idade de início entre os 25 e 30 anos (Gouveia *et al.*, 2004). Verifica-se uma maior prevalência em doentes bipolares do sexo feminino em relação aos do sexo masculino, numa proporção de 2:1 (Castillo *et al.*, 2000; Gouveia *et al.*, 2004).

Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado uma clara relação entre a perturbação bipolar e a perturbação de pânico, revelando um risco aumentado desta comorbidade nos doentes com perturbação bipolar (Chen e Dilsaver, 1995). A prevalência de perturbação de pânico nestes doentes é elevada, variando de 10% a 33%, dependendo da população avaliada (Isser *et al.*, 2004).

Segundo Chen e Dilsaver (1995) num estudo com 168 doentes bipolares, cerca de 21% tinham perturbação de pânico comórbida, verificando-se uma prevalência 26 vezes superior á prevalência na população geral.

Esta comorbidade está associada a um início mais precoce da perturbação bipolar (Mula *et al.*, 2008); a um aumento da probabilidade de vir a desenvolver outras comorbidades (Goodwin e Hoven, 2002; Apfeldorf *et al.*, 2000); a um pior prognóstico (Apfeldorf *et al.*, 2000; El-Mallakh e Hollifield, 2008; Isser *et al.*, 2004); e a uma maior morbilidade (Goodwin e Hoven, 2002). Estes doentes demoram mais

tempo para atingir remissão clínica após um episódio de mania ou depressão (El-Mallakh e Hollifield, 2008), têm pior resposta ao tratamento, elevadas taxas de comorbilidades associadas (Mula *et al.*, 2008), maior comprometimento funcional global (Apfeldorf *et al.*, 2000), menor capacidade de percepção da sua doença (Isser *et al.*, 2004), risco aumentado de suicídio (Neves *et al.*, 2009) e um maior risco familiar de perturbações afectivas (Goodwin e Hoven, 2002).

Os doentes com perturbação bipolar em episódio maníaco, depressivo ou misto, que apresentavam sintomas ansiosos comórbidos actuais ou com história anterior, levaram mais tempo para atingir a remissão clínica, relatando efeitos colaterais mais severos, e aqueles que tinham perturbação de pânico comórbida não atingiram a remissão completa (Feske *et al.*, 2000).

3.4. Perturbação Obsessiva-compulsiva

Relatos de sintomas obsessivo-compulsivos comórbidos com perturbação bipolar surgem pela primeira vez no século XIX, quando Morel (1857) descreveu doentes com perturbações afectivas circulares que tinham sintomas obsessivo-compulsivos misturados com episódios depressivos (McIntyre *et al.*, 2006).

Segundo pesquisas epidemiológicas, a prevalência da perturbação obsessiva-compulsiva em doentes bipolares varia de 14,6% a 21%, verificando-se uma prevalência cerca de 8,1 vezes superior à da população geral (Issler *et al.*, 2004), que é de 2,6% (El-Mallakh e Hollifield, 2008). Estudos clínicos mostram que a prevalência desta comorbilidade pode ser maior (Freeman *et al.*, 2002). Não se registaram diferenças na prevalência da perturbação obsessiva-compulsiva em doentes bipolares I e II (McElroy

et al., 2001). Contudo, alguns estudos descrevem que esta comorbilidade ocorre preferencialmente em bipolares que apresentam estados mistos (Strakowski *et al.*, 1998).

Alguns autores defendem que os sintomas obsessivo-compulsivos, especialmente durante um episódio afectivo, podem representar uma variação de como a doença bipolar é expressa e não uma comorbilidade verdadeira (El-Mallakh e Hollifield, 2008).

Entre os doentes bipolares com comorbilidade de perturbação obsessiva-compulsiva, o início desta perturbação precede o início da perturbação bipolar. A média de idades de início da perturbação obsessiva-compulsiva foi de 20,9 anos de idade, enquanto a idade de início da perturbação bipolar foi de 26,5 anos de idade (Pini *et al.*, 2006). A ocorrência da perturbação obsessiva-compulsiva pode ainda ter início na infância para muitos dos doentes (El-Mallakh e Hollifield, 2008).

Verifica-se que os familiares de doentes com perturbação bipolar I e II têm maior prevalência de perturbação obsessiva-compulsiva (El-Mallakh e Hollifield, 2008).

Doentes com perturbação bipolar comórbida com perturbação obsessiva-compulsiva, em comparação com doentes que só têm o diagnóstico de perturbação obsessiva-compulsiva, apresentam início dos sintomas obsessivos de uma forma mais gradual, variando a intensidade dos sintomas com os episódios afectivos. Verifica-se também mais obsessões de conteúdo sexual ou religioso e menos rituais de verificação (Sanches *et al.*, 2004).

Esta comorbilidade está associada a maior gravidade dos sintomas (El-Mallakh e Hollifield, 2008), a uma pior qualidade de vida (Kauer-Sant'Ann *et al.*, 2007), a um número mais elevado de episódios depressivos (Sanches *et al.*, 2004), a mais tentativas

de suicídio, assim como a uma maior prevalência de perturbação de pânico e perturbações por utilização de substâncias comórbidas (Issler *et al.*, 2004).

Verifica-se que há uma associação significativa entre perturbação bipolar e duas perturbações de ansiedade: perturbação obsessiva-compulsiva e perturbação de pânico. O Estudo Epidemiologic Catchment Area mostra que a prevalência da perturbação obsessiva-compulsiva comórbida com perturbação bipolar, sem perturbação de pânico é de 16,7%, e com perturbação de pânico é de 37,1% (Chen e Dilsaver, 1995).

4. PERTURBAÇÃO DE HIPERACTIVIDADE COM DÉFICE DE ATENÇÃO

A Perturbação de Hiperactividade com Défice de Atenção (PHDA) é caracterizada por falta de atenção, hiperactividade e impulsividade, e afecta 8 a 12% das crianças e adolescentes em todo o mundo (Wingo e Ghaemi, 2007). É uma das patologias psiquiátricas mais comuns na infância (Kent e Craddock, 2003), sendo cerca de dez vezes mais frequente em rapazes do que em raparigas (Masi *et al.*, 2008).

No início da última década várias dúvidas foram levantadas sobre o diagnóstico de perturbação bipolar e PHDA comórbido, uma vez que a maioria dos sintomas e critérios de diagnóstico se sobrepõem. Segundo alguns autores a PHDA poderia não ser uma verdadeira comorbidade, uma vez que o diagnóstico de adultos com PHDA poderá ser um artefacto de sobreposição de sintomas à perturbação bipolar (Wingo e Ghaemi, 2007).

Há uma série de sintomas comuns à PHDA e à fase maníaca da perturbação bipolar: logorreia, distractibilidade, aumento da actividade, agitação psicomotora e diminuição/ausência de inibições sociais (Kent e Craddock, 2003). No entanto, há também diferenças entre adultos com perturbação bipolar e adultos com PHDA. Em primeiro lugar, os sintomas de PHDA tendem a ser crónicos, enquanto os sintomas de perturbação bipolar geralmente são episódicos. Por outro lado, doentes com PHDA não aumentam a produtividade como os doentes bipolares, apesar do elevado nível de energia sentido por ambos. Em terceiro lugar, doentes com perturbação bipolar sentem aumento da auto-estima e necessidade reduzida de dormir, o que não se verifica nos doentes com PHDA. Por último, pode haver sintomas psicóticos, como alucinações ou delírios nos casos mais graves de perturbação bipolar, que estão ausentes na PHDA (Wingo e Ghaemi, 2007).

Actualmente sabe-se que a PHDA é uma comorbilidade frequente na perturbação bipolar, e partilha algumas características comuns com outras comorbilidades mais estudadas, como as perturbações por utilização de substâncias e perturbações de ansiedade. Essas características são a idade mais precoce de início da perturbação bipolar, maior gravidade e pior prognóstico, assim como maior prevalência de co-ocorrência de outras comorbilidades, nomeadamente de perturbações do eixo I (Wingo e Ghaemi, 2007).

Recentemente, alguns autores têm sugerido que a PHDA comórbida nos doentes bipolares pode representar um fenótipo clínico distinto da perturbação bipolar, com idade de início mais precoce, menor resposta ao tratamento e pior prognóstico (Masi *et al.*, 2008). A idade de início, foi proposta para ser a variável fundamental no desenvolvimento e identificação de um subtipo de perturbação bipolar altamente comórbida com PHDA (Masi *et al.*, 2006).

Crianças e adolescentes com perturbação bipolar apresentam elevadas taxas de comorbilidade com PHDA (Balanzá-Martínez *et al.*, 2010). Vários estudos retrospectivos envolvendo crianças e adolescentes com perturbação bipolar, mostram uma prevalência que varia entre 38% a 98%. Nestes doentes, a taxa de comorbilidade com PHDA diminui progressivamente à medida que a população estudada envelhece. Esta taxa ronda os 98% num grupo de doentes bipolares com idades antes da adolescência, 70% no início da adolescência e 30% no final da adolescência. A taxa de comorbilidade da PHDA em adultos bipolares é ainda menor, variando de 9% a 35% (Masi *et al.*, 2008; Wilens e Dodson, 2004), uma percentagem muito superior à prevalência na população geral, que varia de 4% a 5%.

Constata-se uma maior prevalência de PHDA comórbida em doentes bipolares tipo I relativamente a doentes bipolares tipo II (Baldassano, 2006; Wingo e Ghaemi, 2007).

A PHDA é uma comorbilidade comum em doentes bipolares, e afecta negativamente o curso da doença, sendo mais grave e incapacitante e está associada ao aumento da morbilidade, bem como a um pior prognóstico (Baldassano, 2006; Masi *et al.*, 2008). A presença desta comorbilidade, comparativamente com os que a não têm, tende a associar-se a uma idade de início mais precoce da perturbação bipolar (Baldassano, 2006; Wingo e Ghaemi, 2007), com um tempo médio entre o início da perturbação bipolar e o início da PHDA de cerca de oito anos (Masi *et al.*, 2008); a uma maior desregulação do humor com maior número de episódios depressivos ou mistos e períodos mais curtos de remissão clínica (Masi *et al.*, 2008); cometem mais tentativas de suicídio (Sentissi *et al.*, 2008); têm pior adaptação social e funcionamento global (Sentissi *et al.*, 2008); têm duas vezes mais probabilidade de terem outra comorbilidade psiquiátrica (Baldassano, 2006), nomeadamente maior prevalência de comorbilidades do eixo I durante a vida, como abuso/dependência de substâncias e perturbações de ansiedade, em particular a perturbação de pânico (Masi *et al.*, 2008).

O estudo de Nierenberg *et al.* (2005), comparando doentes bipolares com PHDA comórbida com doentes sem essa comorbilidade, mostra que os primeiros apresentam maior número de episódios afectivos durante a vida (41% versus 30%), mais tentativas de suicídio (46% versus 33%) e ainda maiores índices de violência (40% versus 19%), assim como maior prevalência de problemas com a justiça (42% versus 22%).

Segundo Wilens *et al.* (1997), 90% dos adultos com esta comorbilidade têm probabilidade de desenvolver perturbações por utilização de substâncias comórbida, especialmente durante a adolescência, quando comparados com adultos só com PHDA

(38%), ou com doentes só bipolares (33%), ou ainda com doentes sem perturbação bipolar e sem PHDA (30%).

Os sintomas nucleares da PHDA, como défice de atenção, hiperactividade e impulsividade podem contribuir para os doentes bipolares abandonarem o tratamento, aumentando assim a tendência para desenvolverem mais episódios afectivos (Masi *et al.*, 2008).

A PHDA em comorbilidade com perturbação bipolar pode exacerbar os efeitos cognitivos desta, afectando negativamente a atenção, a memória de trabalho e as funções executivas (Balanzá-Martínez *et al.*, 2010). No entanto, observou-se que os doentes bipolares têm mais consciência dos seus sintomas cognitivos. Como resultado, eles são mais propensos a queixarem-se de problemas de falta de atenção quando comparados a doentes com PHDA (Sentissi *et al.*, 2008).

Considerando o diagnóstico de PDAH como uma comorbilidade em doentes bipolares, particularmente nos doentes com início mais precoce da perturbação bipolar, pode-se ajudar a prevenir possíveis problemas e complicações no curso da doença (Masi *et al.*, 2008).

5. PERTURBAÇÕES DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR

Ao longo das últimas décadas, a co-ocorrência de perturbação bipolar e perturbações do comportamento alimentar não foi tão estudada como outras comorbilidades, embora seja uma importante comorbilidade psiquiátrica (McElroy *et al.*, 2005).

De facto, são vários os estudos publicados nos últimos vinte anos que têm fornecido evidências de que perturbações de ansiedade, e do uso de álcool e drogas co-ocorrem com frequência em doentes com perturbação bipolar (McElroy *et al.*, 2001). Na mesma linha, inúmeros estudos abordam a elevada prevalência de perturbações de ansiedade e do consumo de álcool e drogas, em doentes com perturbações alimentares (McElroy *et al.*, 2005). No entanto, as perturbações do comportamento alimentar comórbidas com perturbação bipolar não receberam uma apreciação semelhante, existindo poucos estudos que abordam esta comorbilidade (McElroy *et al.*, 2006). Só na última década é que se verificou um crescente reconhecimento da co-ocorrência de perturbações do comportamento alimentar e perturbação bipolar (Lunde *et al.*, 2009; Wildes *et al.*, 2008).

Desde a Idade Média que há descrições de mulheres que jejuavam, geralmente associado a práticas religiosas. Foi no final do século XVII, em 1694, que Morton fez o primeiro relato médico de uma condição correspondente à anorexia nervosa. No entanto, só em 1874 foi publicado, pela primeira vez, o termo anorexia nervosa, com as características clínicas de “perda de peso severa, amenorreia, obstipação, inquietação e ausência de patologia orgânica evidente”. Quanto ao conceito de bulimia, foi descrito primeiramente por Gerald Russell, em 1979, que definiu bulimia da forma como ainda hoje é conhecida (Cordás e Claudino. 2002).

As perturbações alimentares estão entre os problemas mais comuns em psiquiatria e, tal como a perturbação bipolar, são importantes causas de morbilidade e mortalidade (Pritts e Susman, 2003). As perturbações alimentares estão associadas a graves alterações do comportamento alimentar (Sanches *et al.*, 2004) e da regulação ponderal (McElroy *et al.*, 2005). Estes são problemas psicopatológicos graves, que afectam principalmente adolescentes e adultos jovens, e são dez vezes mais comuns em mulheres do que em homens (Pritts e Susman, 2003). Estima-se que a incidência de anorexia nervosa seja de pelo menos 8/100000 ao ano e de bulimia nervosa 13/100000 ao ano. A taxa de incidência em mulheres dos 15 aos 24 anos, o grupo de maior risco, tem aumentado ao longo dos últimos 50 anos (Machado *et al.*, 2004).

Estudos clínicos com doentes bipolares, revelam prevalências de perturbações alimentares comórbidas que variam de 13% a 38% (Wildes *et al.*, 2007), sendo mais comuns naqueles doentes do que na população em geral (McElroy *et al.*, 2005) em que a prevalência é aproximadamente 1 a 2% (Wildes *et al.*, 2008).

Doentes bipolares apresentam uma probabilidade de cerca de 15% de terem pelo menos uma perturbação do comportamento alimentar comórbida, especificamente 9% para perturbações do comportamento alimentar sem outra especificação, 7% para bulimia e 3% para anorexia nervosa (McElroy *et al.*, 2006). Num estudo desenvolvido por Wildes *et al.* (2008), a bulimia e as perturbações do comportamento alimentar sem outra especificação são as perturbações do comportamento alimentar mais comuns, com prevalências de 8,6% e 11,1% respectivamente. No entanto, a prevalência de anorexia nervosa também é elevada, cerca de 7,4%, especialmente quando comparada com a população geral, em que a prevalência é de aproximadamente 1%.

Por outro lado, verifica-se uma elevada prevalência da perturbação bipolar comórbida em doentes com perturbações alimentares (Lunde *et al.*, 2009), com taxas

que variam de 0 a 64% consoante os critérios utilizados (McElroy *et al.*, 2005; McElroy *et al.*, 2006), cuja média é de 7,9% (McElroy *et al.*, 2005), muito superior à prevalência da perturbação bipolar na população geral, que é de 1% (Akiskal *et al.*, 2000). Verifica-se um risco aumentado de ter perturbação bipolar comórbida em doentes com perturbações alimentares, especialmente quando o doente é diagnosticado com bulimia nervosa (Lunde *et al.*, 2009). Assim, parece existir uma estreita relação entre bulimia nervosa e bipolaridade (Lunde *et al.*, 2009; McElroy *et al.*, 2005).

A perturbação bipolar é também caracterizada por alterações do comportamento alimentar e da regulação do peso. Hipomania, mania e depressão melancólica estão associadas com anorexia, hipofagia e perda ponderal (McElroy *et al.*, 2005).

Há algumas correlações entre a perturbação bipolar e as perturbações do comportamento alimentar. Aspectos como a idade de início, frequentemente terem um curso por episódios, a desregulação do humor e do apetite, impulsividade e compulsividade, desejo por actividade física, são encontrados tanto em doentes com perturbações alimentares como em doentes com perturbação bipolar (McElroy *et al.*, 2005; Lunde *et al.*, 2009).

De uma forma geral, doentes com perturbações alimentares comórbidas, têm início da perturbação bipolar em idades mais jovens, quando comparados a doentes bipolares sem esta comorbilidade (Lunde *et al.*, 2009). Num estudo desenvolvido por Lunde *et al.* (2009) verifica-se que doentes com diagnóstico de anorexia nervosa, têm o seu primeiro episódio afectivo aos 15,4 anos de idade, enquanto doentes com bulimia nervosa apresentam o primeiro episódio afectivo aos 16,5 anos de idade. Já doentes com anorexia e bulimia nervosa comórbidas têm o primeiro episódio afectivo, em média, aos 15 anos de idade.

Os doentes bipolares do sexo feminino parecem ser mais propensos a desenvolver perturbações alimentares comórbidas quando comparados a doentes do sexo masculino (Wildes *et al.*, 2008). Wildes *et al.* (2007) ao estudarem uma amostra de 72 doentes bipolares, constataram que daqueles que têm perturbações alimentares comórbidas, aproximadamente 73,1% são do sexo feminino. No entanto, também verificaram uma percentagem relativamente elevada de prevalência desta comorbidade em doentes do sexo masculino, cerca de 26,9%.

As investigações epidemiológicas têm demonstrado uma maior associação entre perturbação bipolar tipo II e perturbações alimentares (Wildes *et al.*, 2007; Sanches *et al.*, 2004), sendo que os doentes com perturbação bipolar II têm maior probabilidade de desenvolver uma perturbação do comportamento alimentar comórbida do que doentes bipolares tipo I (Wildes *et al.*, 2008). O estudo desenvolvido por McElroy *et al.* (2001) mostrou uma prevalência de 6% de perturbações alimentares comórbidas em doentes bipolares, com os bipolares tipo II a apresentarem um maior risco (12%) quando comparados com bipolares tipo I (5%), não havendo, no entanto, diferença na prevalência do tipo de perturbações alimentares entre os dois tipos.

Ainda que os dados clínicos e epidemiológicos indiquem uma co-ocorrência entre a perturbação bipolar e as perturbações do comportamento alimentar, o grau e a natureza dessa associação não é totalmente compreendida, apesar da extensa pesquisa (Lunde *et al.*, 2009; Wildes *et al.*, 2008). Esta comorbidade pode ser explicada por três modelos hipotéticos. No primeiro modelo, a perturbação bipolar e as perturbações alimentares são entidades clínicas distintas, que se sobrepõem ao acaso dada a elevada prevalência de ambas. Quanto ao segundo modelo, elas co-ocorrem porque partilham a mesma fisiopatologia da desregulação do humor, do comportamento alimentar, do peso e do controlo do impulso, sendo, portanto, manifestações da mesma anomalia básica

subjacente. Por último, ambas são doenças individuais, mas fisiopatologicamente relacionadas (McElroy *et al.*, 2005).

Vários estudos colocam a hipótese de que os comportamentos impulsivos, incluindo a compulsão alimentar, podem ter efeitos estabilizadores do humor. Assim, doentes com perturbações alimentares, com perturbação bipolar ou com ambas, podem ter uma compulsão alimentar, para reduzir a tensão e outros sintomas afectivos, numa tentativa de auto-tratamento (McElroy *et al.*, 2005).

Doentes com perturbação bipolar têm elevadas taxas de excesso de peso e obesidade quando comparados com a população geral (McElroy *et al.*, 2005).

Há evidências, que doentes bipolares com obesidade, têm maior probabilidade de ter uma perturbação do comportamento alimentar do que aqueles com peso normal (Wildes *et al.*, 2008). Ingestão compulsiva, bulimia ou anorexia nervosa, podem levar a um aumento ponderal e obesidade, em doentes bipolares (McElroy *et al.*, 2006). Também muitos dos medicamentos usados no controlo da perturbação bipolar têm sido associados a um aumento do apetite e aumento ponderal (Keck e McElroy, 2003) e podem exacerbar a perturbação alimentar comórbida (McElroy *et al.*, 2006). Numa revisão sobre a relação entre farmacoterapia e aumento ponderal em doentes bipolares, constatou-se que doentes com perturbação do comportamento alimentar comórbida, podem ser particularmente vulneráveis aos efeitos estimulantes do apetite de alguns fármacos (Keck e McElroy, 2003). Desta forma, doentes com perturbação bipolar, estão mais propensos a ter maior prevalência de perturbações alimentares comórbidas, devido não só às características clínicas da perturbação bipolar como também aos tratamentos utilizados (Wildes *et al.*, 2008).

Sintomas depressivos atípicos, são outro potencial factor associado a ingestão compulsiva, em doentes com perturbação bipolar (Wildes *et al.*, 2008).

As perturbações alimentares comórbidas podem ser um dos marcadores de maior gravidade e pior prognóstico da perturbação bipolar (Wildes *et al.*, 2007). Esta comorbilidade tem muitas implicações no que diz respeito ao diagnóstico, tratamento e prognóstico (McElroy *et al.*, 2005).

Constata-se uma associação entre perturbações alimentares comórbidas com perturbação bipolar e alterações mais graves do comportamento alimentar, ideação suicida, aumento do índice de massa corporal ou obesidade, sintomas afectivos residuais entre os episódios, e ainda pior qualidade de vida (Wildes *et al.*, 2008). Wildes *et al.* (2007), comparou um grupo de doentes com perturbação do comportamento alimentar comórbida com perturbação bipolar e um grupo de doentes bipolares sem esta comorbilidade. Verificou-se que o grupo de doentes com a comorbilidade, tinha mais peso, maior número de episódios depressivos durante a vida, especificamente mais cinco episódios depressivos. O mesmo não se verifica no número de episódios maníacos. Constatou-se também, neste grupo de doentes, uma maior prevalência de outras comorbilidades psiquiátricas, particularmente perturbações de ansiedade.

Existem vários estudos que demonstram que as perturbações alimentares comórbidas com perturbação bipolar, co-ocorrem também com perturbação do uso de substâncias, perturbações de ansiedade (McElroy *et al.*, 2005) e a perturbação borderline da personalidade numa prevalência significativamente maior nestes doentes - 70%, em contraste com os 36% nos doentes bipolares sem esta comorbilidade (Lunde *et al.*, 2009).

A co-ocorrência de perturbações alimentares em doentes bipolares, não se limita a alterações do comportamento alimentar. Com efeito, mesmo após o controlo do índice de massa corporal e da gravidade da doença bipolar, os doentes com antecedentes de

perturbações alimentares continuam a ter alterações no comportamento alimentar e no peso, quando comparados a doentes sem estes antecedentes (Wildes *et al.*, 2007).

Destaca-se, a necessidade de fazer uma correcta avaliação do comportamento alimentar e gestão do peso, em doentes com perturbação bipolar (Wildes *et al.*, 2007).

Deste modo, doentes com perturbação bipolar, devem ser cuidadosamente avaliados com qualquer comorbilidade, incluindo perturbações alimentares, uma vez que vai alterar o tratamento e o prognóstico, assim como doentes com o diagnóstico de perturbações alimentares, devem ser cuidadosamente avaliados para verificar a ocorrência de bipolaridade (McElroy *et al.*, 2005; Lunde *et al.*, 2009).

6. CONCLUSÃO

As comorbilidades são muito frequentes na perturbação bipolar. A grande maioria dos doentes, independentemente da idade e do sexo, têm pelo menos uma comorbilidade psiquiátrica, e muitos têm mais de uma.

A perturbação bipolar apresenta uma probabilidade duas vezes maior de ocorrer com outra perturbação psiquiátrica do eixo I, do que existir isoladamente. Deste modo, verifica-se uma elevada co-ocorrência com perturbações pela utilização de substâncias, perturbações de ansiedade, perturbações do comportamento alimentar e ainda com a perturbação de hiperactividade com défice de atenção.

As comorbilidades têm muitas implicações no que diz respeito ao diagnóstico, tratamento e prognóstico da perturbação bipolar. Estas podem dificultar e atrasar o diagnóstico, acelerar o início da doença e dificultar a recuperação, quer a curto, quer a longo prazo, causando maior morbidade e mortalidade, daí a importância de uma cuidadosa avaliação destes doentes.

A consciência do risco elevado de desenvolverem comorbilidades do eixo I ao longo da vida, deve levar a uma maior vigilância, assim como a um tratamento individualizado, tendo em conta todas as perturbações comórbidas presentes e suas implicações prognósticas, ajudando a prevenir possíveis problemas e complicações no curso da doença. É também de grande importância, a triagem de doentes bipolares com perturbações comórbidas para identificar outros factores, como risco de suicídio, mudança rápida do humor ou co-ocorrência de outras comorbilidades.

Por outro lado, também se deve ter em atenção, que os doentes com diagnósticos de perturbações do eixo I, devem ser estudados para verificar a possibilidade de co-ocorrência de bipolaridade, assegurando, deste modo, uma intervenção adequada.

As comorbidades são, assim, de uma importância vital na perturbação bipolar, não só devido à sua elevada prevalência, mas também ao impacto negativo no curso desta perturbação, e por representarem um desafio na planificação de estratégias terapêuticas eficazes.

7. BIBLIOGRAFIA

- Albuquerque, A., Soares, C., Jesus, P.M., et al. (2003). “Perturbação Pós-traumática de stress: avaliação da taxa de ocorrência na população adulta portuguesa.” *Acta médica portuguesa* 16: 309-320.
- Altamura, A.C. (2007). “Bipolar spectrum and drug addiction.” *J. Affect. Disord.* 99(1-3): 285.
- Angst, J. (1998). “The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder.” *J. Affect. Disord.* 50(2-3): 153-62.
- Apfeldorf, W.J., Spielman, L.A., Cloitre, M., et al. (2000). “Morbidity of comorbid psychiatric diagnoses in the clinical presentation of panic disorder.” *Depression and Anxiety* 12: 78-84.
- Assion, H.J., Brube, N., Schmidt, N., et al. (2009). “Trauma exposure and post-traumatic stress disorder in bipolar disorder.” *Soc. Psychiatry Epidemiol.* 44(12): 1041-9.
- Balanzá-Martínez, V., Selva, G., Matínez-Arán, A., et al. (2010) “Neurocognition in bipolar disorders – a closer look at comorbidities and medications.” *Eur. J. Pharmacol.* 10:626(1): 87-96.
- Baldassano, C.F. (2006). “Illness course, comorbidity, gender and suicidality in patients with bipolar disorder.” *J. Clin. Psychiatry* 67 Suppl 11: 8-11.
- Barracough, J., Gill, D. (1996). “Perturbações do Humor: Doença Depressiva e Mania”. In: *Bases da Psiquiatria Moderna* (Climepsi Editores), 43-56. Lisboa
- Bauer, M.S., Alrshuler, L., Evans, D.R., et al. (2005). “Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and comorbid comorbidity in multi-site public sector sample with bipolar disorder.” *J. Affect. Disord.* 85(3): 301-15.

- Castillo, A.R., Recondo, R., Asbahr, F.R., et al. (2000). "Transtornos de ansiedad." *Revista Brasileira de Psiquiatria* 22(12):2.
- Chen, Y.W., Dilsaver, S.C. (1995). "Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the epidemiologic catchment area survey." *American Journal of Psychiatry* 152: 280-282.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., et al. (2000). "Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients." *J. Clin. Psychiatry* 44(1): 28-34.
- Cordás, T.A., Claudino, A.M. (2002). "Transtornos alimentares: fundamentos históricos." *Rev. Bras. Psiquiatr.* 24(3): 25-27.
- Coryell, W., Solomon, D.A., Fiedorowicz, J.G., et al. (2009). "Anxiety and outcome in bipolar disorder." *Am. J. Psychiatry.* 166(11): 1238-43.
- Dilsaver, S.C., Chen, Y.W. (2003). "Social phobia, panic disorder and suicidality in subjects with pure and depressive mania." *Journal Affective Disorders* 77: 173-177.
- El-Mallakh, R.S., Hollifield, M. (2008). "Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis." *Psychiatr Q.* 79(2): 139-50.
- Fan, A.H., Hassell, J. (2008). "Bipolar disorder and Comorbid personality psychopathology: a review of the literature." *J. Clin. Psychiatry* 69(11): 1794-803.
- Feske, U., Frank, E., Mallinger, A.G., et al. (2000). "Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder." *Am. J. Psychiatry* 157(6): 956-62.
- Franco, M.B. (2006). "Comorbilidade entre transtorno de humor bipolar e transtornos alimentares." *Dissertação de Mestrado* 14-21.

- Freeman, M.P., Freeman, S.A., McElroy, S.L. (2002) "The comorbidity of bipolar disorder and anxiety disorders: Prevalence, psychobiology and treatment issues." *J. Affect. Disord.* 68(1): 1-23.
- Frye, M.A., Altshuler, L.L., Mc Elroy, S.L., et al. (2003). "Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder." *Am. J. Psychiatry* 160(5): 883-9.
- Frye, M.A., Salloum, I.M. (2006). "Bipolar disorder and comorbid alcoholism: Prevalence rate and treatment considerations." *Bipolar disorder*.8(6): 665-76.
- Garno, J.L., Goldberg, J.F. (2005). "Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder." *Br. J. Psychiatry* 186: 121-125.
- Goldberg, J.F., Garno, J.L., Leon, A.C., et al. (1999). "A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder." *J. Clin. Psychiatry* 60: 733-740.
- Goldstein, B.I., Bukstein, O.G. (2010). "Comorbid substance use disorders among youth with bipolar disorder: opportunities for early identification and prevention." *J. Clin. Psychiatry* 71(3): 348-58.
- Goldstein, B.I., Velyvis, V.P., Parikh, S.V. (2006). "The association between moderate alcohol use and illness severity in bipolar disorder: a preliminary report." *J. Clin. Psychiatry* 67(1): 102-106.
- Goodwin, R.D., Hoven, C.W. (2002). "Bipolar-panic comorbidity in the general population: prevalence and associated morbidity." *J. Affect. Disord.* 70(1): 27-33.
- Goodwin, F., Jamison, K. (1990). "History." In: *Manic Depressive Illness*. (Oxford University Press), 10-14. New York/Oxford.

- Gouveia, J.P., Carvalho, S., Fonseca, L. (2004). “Pânico. Da compreensão ao tratamento.”. In: *Colecção Manuais Universitários*. (Climepsi Editores), 32: 282. Lisboa.
- Grunebaum, M.F., Galfalvy, H.C., Nichols, C.M., et al. (2006). “Aggression and substance abuse in bipolar disorder.” *Bipolar Disord.* 8(5): 496-502.
- Gutiérrez-Rojas, L., Gurpegui, M., Ayuso-Mateos, J.L., et al. (2008) “Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample.” *Bipolar Disord.* 10(5): 625-34.
- Ham, L.S., Hope, D.A. (2003). “Alcohol and anxiety: subtle and obvious attributes of abuse in adults with social anxiety disorder and panic disorder.” *Depression and Anxiety* 18: 128-139.
- Harrison, P., Geddes, J., Sharpe, M. (2005). “Perturbações do Humor”. In: *Guia Prático Climepsi de Psiquiatria* (Climepsi Editores), 169-194. Lisboa
- Issler, C.K., Sant’anna, M.K., Kapczinski, F., et al. (2004). “Anxiety disorders comorbidity in bipolar disorder.” *Rev. Bras. Psiquiatr.* 161(12): 2222-9.
- Jaffee, W.B., Griffin, M.L., Gallop, R., et al. (2009). “Depression precipitated by alcohol use in patients with co-occurring bipolar and substance use disorders.” *J. Clin. Psychiatry* 70(2): 171-6.
- Kaplan H. I., Sadock B.J., Sadock V.A. (2005). Mood Disorders. In: *Kaplan and Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry*. (Lippincott Williams & Williams), 1612-1628. Philadelphia
- Kauer-Sant’Anna, M., Frey, B.N., Andreazza, A.C., et al. (2007) “Anxiety comorbidity and quality of life in bipolar disorder patients.” *Can. J. Psychiatry* 52(3): 175-81.

- Kay, J.H., Altshuler, L.L., Ventura, J., et al. (2004). "Impact of Axis II comorbidity on the course of bipolar illness in men: a retrospective chart review." *Bipolar Disord.* 4(4): 237-242.
- Keck, P.E.Jr., McElroy, S.L. (2003). "Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain." *Journal of Clinical Psychiatric* 64: 1426-1435.
- Kent, L., Craddock, N. (2003). "Is there a relationship between attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder?" *J. Affect. Disord.* 73: 211-221.
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., et al. (2005). "Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication." *Arch. Gen. Psychiatry* 62(6): 593-602.
- Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S., et al. (1994). "Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States, Results from the National Comorbidity Survey." *Arch. Gen. Psychiatric* 51(1): 8-19.
- Krishnan, K.R. (2005). "Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder." *Psychosom Med.* 67(1): 1-8.
- Levander, E., Frye, M.A., McElroy, S., et al. (2007). "Alcoholism and anxiety in bipolar illness: differential lifetime anxiety comorbidity in bipolar I women with and without alcoholism." *J. Affect. Disord.* 101(1-3): 211-7.
- Machado, P.P., Soares, I., Sampaio, D., et al. (2004). "Perturbações Alimentares em Portugal: Padrões de utilização dos Serviços." *Revista de Informação e Divulgação Científica do NDCA.* 1(1): 1-8.
- MacKinnon, D.F., Zamoiski, R. (2006). "Panic comorbidity with bipolar disorder: what is the manic-panic connection?" *Bipolar Disord.* 8(6): 648-64.
- Maj, M.D. (2005). "Psychiatric comorbidity: an artefact of current diagnostic systems?" *British Journal of Psychiatry* 186: 182-184.

- Masi, G., Milone, A., Manfredi, A., et al. (2008). "Comorbidity of conduct disorder and bipolar disorder in clinically referred children and adolescents." *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 18(3): 271-9.
- Masi, G., Perugi, G., Toni, C., et al. (2006). "Attention-deficit hyperactivity disorder – bipolar comorbidity in children and adolescents." *Bipolar Disord.* 8: 373-381.
- Masi, G., Perugi, G., Toni, C., et al., (2004). "Obsessive-compulsive bipolar comorbidity: focus on children and adolescents." *Journal of Affective Disorders* 78: 175-183.
- Mazza, M., Mandelli, L., Di Nicola, M., et al. (2009). "Clinical features, response to treatment and functional outcome of bipolar disorder patients with and without co-occurring substance use disorder: 1 year follow-up." *J. Affect. Disorder.* 115(1-2): 27-35.
- McElroy, S.L., Altshuler, L.L., Suppes, T., et al. (2001). "Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder." *Am. J. Psychiatry* 158: 420-6.
- McElroy, S.L., Kotwal, R., Keck, P.E. Jr. (2006). "Comorbidity of eating disorders with bipolar disorder and treatment implications." *Bipolar Disord.* 8(6): 686-64
- McElroy, S.L., Kotwal, R., Keck, P.E. Jr., et al. (2005). "Comorbidity of bipolar disorder and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations?" *J. Affect. Disord.* 86(2-3): 107-27.
- McIntyre, R.S., Konarski, J.Z., Yatham, L.N. (2004). "Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection." *Hum. Psychopharmacol.* 19(6): 396-86.
- McIntyre, R.S., Soczynska, J.K., Bottas, A., et al. (2006). "Anxiety disorders and bipolar disorder: a review." *Bipolar Disord.* 8(6): 665-76.

- Mick, E., Biederman, J., Faraone, S. V., et al. (2003). "Defining a developmental subtype of bipolar disorder in a sample of nonreferred adults by age at onset." *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 13: 53-462.
- Mitchell, J.D., Brown, E.S., Rush, A.J. (2007). "Comorbid disorders in patients with bipolar disorder and concomitant substance dependence." *J. Affect. Disord.* 102(1-3): 281-7.
- Mula, M., Pini, S., Monteleone, P., et al. (2008). "Different temperament and character dimensions correlate with panic disorder comorbidity in bipolar disorder and unipolar depression." *J. Anxiety Disord.* 10: 10-16.
- Nery, F.G., Hatch, J.P., Glahn, D.C., et al. (2008). "Temperament and character traits in patients with bipolar disorder and associations with comorbid alcoholism or anxiety disorders." *J. Psychiatry Res* 42(7): 569-77.
- Neves, F.C., Malloy-Diniz, L.H., Corrêa, H. (2009). "Suicidal behavior in bipolar disorder: does comorbidity increase risk?" *J. Affect. Disorder* 115(1-2): 1-10.
- Nierenberg, A.A., Miyahara, S., Spencer, T., et al. (2005). "Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants." *Biol. Psychiatry* 57: 1467-1473.
- Ostacher, M.J., Perlis, R.H., Nierenberg, A.A., et al. (2010). "Impact of substance use disorders on recovery from episodes of depression in bipolar disorder patients: prospective data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder." *Am. J. Psychiatry* 167(3): 289-97.
- Otto, M.W., Perlman, C.A., Wernicke, R., et al. (2004). "Posttraumatic stress disorder in patients with bipolar disorder: a review of prevalence, correlates, and treatment strategies." *Bipolar Disorders* 6: 470-479.

- Perlis, R.H., Miyahara, S., Marangell, L.B., et al. (2004). "Long-Term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder." *Biological Psychiatry* 55(9): 875-881.
- Petribu, K. (2001). "Comorbidade no transtorno obsessivo-compulsivo." *Rev. Bras. Psiquiatria* 23:2
- Pini, S., Maser, J.D., Dell'Osso, L., et al. (2006). "Social anxiety disorder comorbidity in patients with bipolar disorder: a clinical replication." *J. Anxiety Disord.* 20(8): 1148-57.
- Pritts, S.D., Susman, J. (2003). "Diagnosis of Eating Disorders in Primary Care." *Am. Fam. Physican.* 15;67(2): 297-304.
- Reich, L.H., Davies, R.K., Himmelhoch, J.M. (1974). "Excessive alcohol use in manic-depressive illness." *Am. J. Psychiatric.* 131(1): 83-86.
- Rosso, G., Albert, U., Bogetto, F., et al. (2009). "Axis II comorbidity in euthymic bipolar disorder patients: no differences between bipolar I and II subtypes." *J. Affect. Disord.* 115(1-2): 257-61.
- Sanches, R.F., Assunção, S., Hetem, L.A. (2004). "Impacto da comorbilidade no diagnóstico e tratamento do transtorno bipolar." *Revista de Psiquiatria Clínica* 32: 1-9.
- Sawnn, A.C., Dougherty, D.M., Pazzaglia, P.J., et al. (2004). "Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse." *Bipolar disorder* 6: 204-212.
- Schestatsky, S., Shansis, F., Ceitlin, L.H., et al. (2003). "A evolução histórica do conceito de stress pós-traumático." *Rev. Bras. Psiquiatr.* 25(1): 2-3.

- Sentissi, O., Navarro, J.C., Oliveira, H., et al. (2008). "Bipolar disorders and quality of life: the impact of attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse in euthymic patients." *Psychiatric Res.* 30;161(1): 36-42.
- Simpson, S.G., Jamison, K.R. (1999). "The risk of suicide in patients with bipolar disorders." *J. Clin. Psychiatry* 60Suppl 2: 53-6.
- Singh, J.B., Zarate, C.A. Jr. (2006). "Pharmacological treatment of psychiatric comorbidity in bipolar disorder: a review of controlled trials." *Bipolar Disord.* 8(6): 696-709.
- Sonne, S.C., Brady, K.T., Morton, A.W. (1994). "Substance abuse and bipolar affective disorder." *J. Nerv. Ment. Dis.* 182(6): 349-352.
- Strakowski, S.M., Sax, K.W., McElroy, S.L., et al. (1998). "Course of psychiatric and substance abuse syndromes co-occurring with bipolar disorder after a first psychiatric hospitalization" *J. Clin. Psychiatry* 59(9): 465-71.
- Tohen M., Zarate, C. Jr. (1999). "Bipolar disorder and comorbid substance use disorder.". In: *Bipolar disorder: Clinical Course and Outcome.* (American Psychiatric Publishing, Inc), 171-186. Washington, DC.
- Vieira, R.M., Gauer, G.J. (2003). "Transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de humor bipolar." *Rev. Bras. Psiquiatr.* 25(1): 55-61.
- Vieta, E., Colom, F., Corbella, B., et al. (2008). "Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients." *Bipolar Disord.* 3: 253-8.
- Vieta, E., Colom, F., Martinez-Aran, H. (2000) "Bipolar II disorder and comorbidity." *Compr. Psychiatry* 41: 339-343.
- Vornik, L.A., Bron, E.S. (2006). "Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse." *J. Clin. Psychiatry* 67(S7): 24-30.

- Weiss, R.D., Kolodziej, M., Griffin, M.L., et al. (2004). "Substance use and perceived symptom improvement among patients with bipolar disorder and substance dependence." *J. Affect. Disord.* 79(1-3): 279-283.
- Weiss, R.D., Ostacher, M.J., Otto, M.W., et al. (2005). "Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder?" *J. Clin. Psychiatry* 66(6): 730-735.
- Wingo, A.P., Ghaemi, S.N. (2007). "A systematic review of rates and diagnostic validity of comorbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder." *J. Clin. Psychiatry* 68(11): 1776-84.
- Wildes, J.E., Marcus, M.D., Fagiolini, A. (2007). "Eating disorders and illness burden in patients with bipolar spectrum disorders." *Compr. Psychiatry* 48(6): 516-21.
- Wildes, J.E., Marcus, M.D., Fagiolini, A. (2008). "Prevalence and correlates of eating disorder co-morbidity in patients with bipolar disorder." *Psychiatry Res.* 161(1): 51-8.
- Wilens, T.E., Biederman, J., Mick, E., et al. (1997). "Attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD) is associated with early onset substance use disorders." *J. Nerv. Ment. Dis.* 185: 475-482.
- Wilens, T.E., Dodson, W. (2004). "A clinical perspective of attention-deficit/hyperactivity disorder into adulthood." *J. Clin. Psychiatry* 65: 1301-1313.