



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Perturbação Bipolar Impacto Social e Familiar**

**Ana Catarina Ribeiro Soares**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Sílvia Alexandra Albuquerque e Castro

Covilhã, Maio de 2015



## Dedicatória

À minha Mãe,  
Aos meus irmãos,  
Ao Décio.



## Agradecimentos

A Deus, pela presença e proteção em todos os momentos. Pelas pessoas que colocou no meu caminho e que tornaram o meu percurso tão especial.

À minha Mãe, o meu pilar. Pelo exemplo de força, dedicação e amor. Pelo carinho, motivação, apoio incondicional e valores transmitidos ao longo de toda a minha vida.

Aos meus irmãos, Nina e Joãozinho, os meus companheiros de sempre. Pelo amor, amizade, orgulho e confiança que sempre depositaram em mim.

Ao Décio, meu namorado, cúmplice e porto seguro. Pelo amor incondicional, pelo apoio, força, compreensão e motivação constante.

À Joaquina, uma irmã para mim. Pelo belo caminho que percorremos e partilhamos, sempre juntas, ao longo destes 6 anos. Pela amizade, carinho, suporte e espírito de entreadjuada inquestionáveis.

À Rita, pela companhia ao longo deste percurso. Pela amizade, pelas gargalhadas e boa-disposição que preencheram os nossos dias.

Ao Pedro, pela amizade e carinho demonstrados em todos os momentos.

A toda a minha família e amigos que contribuíram para o meu crescimento e sucesso e que tornaram o meu percurso tão especial.

À Dr.<sup>a</sup> Sílvia, que gentilmente aceitou ser minha orientadora. A minha gratidão pela simpatia, disponibilidade, dedicação e apoio. Pela preciosa ajuda na orientação científica e revisão crítica do texto.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, a todos os funcionários e docentes, pela formação de excelência e pela bela experiência que foram estes 6 anos.



## Prefácio

*“Se não podes entender, crê para que entendas. A fé precede, o intelecto segue”*

Santo Agostinho



## Resumo

**Introdução:** A Perturbação Bipolar é uma doença psiquiátrica comum, recorrente e crónica, de etiologia multifactorial e significativa hereditariedade, com taxas de morbilidade e mortalidade precoce consideráveis. Segundo a Organização Mundial de Saúde a perturbação bipolar constitui a sexta principal causa de incapacidade em todo mundo, representando um importante problema de saúde pública. É caracterizada por variações acentuadas do humor, alternando entre períodos de elevação do humor, conhecidos por mania ou hipomania (forma mais leve de mania) e períodos de depressão. Estas variações de humor têm repercussão nas sensações, emoções e comportamento do doente com importante impacto não só na sua vida como também na vida dos seus familiares.

**Objetivos:** O presente trabalho tem como objetivo a revisão da informação mais recente e relevante acerca do impacto da Perturbação Bipolar na qualidade de vida dos doentes e dos seus familiares. Para um melhor enquadramento do tema, são também abordados conceitos clínicos, diagnósticos, terapêuticos e prognósticos relativos à perturbação bipolar.

**Métodos:** Para a elaboração deste trabalho foi realizada uma revisão da literatura médica referente ao tema, publicada em livros de referência e nos bancos de dados indexados *PubMed*, *UpToDate*, *Medscape* e *b-on*. Os artigos foram selecionados de acordo com a relevância do título e do abstract e o critério de exclusão considerado foi a data de publicação. Inicialmente foram revistos artigos publicados entre 2010 e 2015, contudo outros artigos publicados anteriormente foram também consultados devido à sua relevância no âmbito do tema.

**Resultados:** Verificou-se que a qualidade de vida nos doentes com Perturbação Bipolar é substancialmente inferior à da população em geral. Esta redução na qualidade de vida foi evidente em todas as fases da doença, incluindo no período eutímico, com profundo impacto na vida profissional, familiar e social. Foi demonstrada uma relação significativa entre baixa qualidade de vida e idade jovem de início, atraso no estabelecimento do diagnóstico, padrão de ciclos rápidos, estados mistos, fatores de vida stressantes, presença de comorbilidades médicas e psiquiátricas, má adesão à terapêutica, maior número de recidivas, presença de défices cognitivos e ausência de um bom suporte social.

**Conclusão:** Além da alteração do estado de humor, traço mais característico da Perturbação Bipolar, vários outros fatores não-afetivos influenciam a perceção que os doentes têm da sua qualidade de vida. Isto demonstra a necessidade de um tratamento efetivo que se deve centrar numa perspetiva biopsicossocial visando não só a redução dos sintomas afetivos como também a otimização da qualidade de vida do doente.

## Palavras-chave

Perturbação Bipolar; Qualidade de vida; Impacto psicossocial; Funções executivas; Défice cognitivo.

## Abstract

**Introduction:** Bipolar Disorder is a common, recurrent and chronic psychiatric disease, with multifactorial etiology, significant heritability, and substantial morbidity and early mortality. According to the World Health Organization the Bipolar Disorder is the sixth leading cause of disability worldwide, representing an important public health problem. It is characterized by sharp mood swings, alternating between periods of mood elevation, known as mania or hypomania (less severe form of mania) and periods of depression. These mood swings have repercussion on feelings, emotions and patient behavior with a significant impact not only in their life but also in their family's life.

**Objectives:** The present thesis aims to review the most recent and relevant information about the impact of Bipolar Disorder on patients and their family's quality of life. In order to reach a better understanding of the issue, it will be also approached clinical, diagnosis, treatment and prognosis concepts related to bipolar disorder.

**Methods:** For the preparation of this dissertation it was carried out a review of the medical literature on the subject, published in reference books and indexed databases PubMed, UpToDate, Medscape and b-on. Articles were selected according to the relevance of the title and the abstract and the exclusion criteria adopted was the article publication date. Initially it was reviewed articles published between 2010 and 2015, however other previously published articles were also consulted due to their relevance to the subject.

**Results:** It was found that quality of life in patients with Bipolar Disorder is substantially lower than in the general population. This reduction in quality of life was evident in all stages of disease, including during euthymic period, with profound impact on work, family and social life. It was demonstrated a significant relation between lower quality of life and earlier onset of disorder, delay in establishing the diagnosis, rapid cycling, mixed states, stressful life events, presence of medical and psychiatric comorbidities, poor compliance with treatment, more recurrences, presence of cognitive deficits and lack of social support.

**Conclusion:** In addition to mood swings, the defining feature of Bipolar Disorder, many other non-affective factors influence patients' perception of their quality of life. This reinforces the need for an effective treatment which should focus on a biopsychosocial perspective placing emphasis on reduction of symptoms and concomitant optimization of the patient's quality of life.

## Keywords

Bipolar Disorder; Quality of life; Psychosocial impact; Executive functions; Cognitive impairment.

# Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos .....	v
Prefácio .....	vii
Resumo.....	ix
Abstract .....	xi
Lista de Tabelas .....	xv
Lista de Acrónimos .....	xvii
Capítulo 1: Introdução.....	1
Capítulo 2: A Perturbação Bipolar.....	3
Secção 2.1. Epidemiologia.....	3
2.1.1. Idade Média de Início .....	3
2.1.2. Taxa de Mortalidade.....	3
Secção 2.2. O Espectro Bipolar .....	4
Secção 2.3. Diagnóstico.....	4
2.3.1. Importância e Desafios do Diagnóstico Precoce .....	4
2.3.2. Rastreio da Perturbação Bipolar.....	5
2.3.3. Episódio Maníaco.....	6
2.3.4. Episódio Hipomaníaco.....	7
2.3.5. Episódio Depressivo.....	8
2.3.6. Diagnóstico pelo DSM-5 e CID-10.....	9
Secção 2.4. Estados Mistos.....	11
Secção 2.5. Diagnóstico Diferencial.....	14
Secção 2.6. Etiologia e Fisiopatologia.....	17
2.6.1. Fatores Genéticos e Biológicos .....	17
2.6.2. Fatores Neuropatológicos.....	18
2.6.3. Fatores Ambientais.....	19
Secção 2.7. Comorbilidades.....	21
2.7.1. Comorbilidades Psiquiátricas.....	21
2.7.2. Comorbilidades Médicas.....	21
Secção 2.8. Tratamento.....	22
2.8.1. Tratamento da fase aguda de mania .....	22
2.8.2. Tratamento agudo da depressão bipolar .....	24
2.8.3. Tratamento de Manutenção.....	26
2.8.4. Estratégias Psicoterapêuticas.....	28
2.8.5. Eletroconvulsivoterapia.....	30
Secção 2.9. Evolução e Prognóstico.....	30

Capítulo 3: Qualidade de Vida na Perturbação Bipolar .....	33
Secção 3.1. Impacto na Vida do doente .....	35
3.1.1. Consequências Funcionais.....	35
3.1.2. Cognição Social.....	36
3.1.3. Relações Interpessoais.....	37
3.1.4. Impacto na Vida profissional .....	37
3.1.5. Risco de Suicídio .....	38
Secção 3.2. Impacto na vida do Cuidador .....	39
Capítulo 4: Custos da Perturbação Bipolar .....	41
Capítulo 5: Conclusões e Perspetivas Futuras.....	43
Capítulo 6: Bibliografia .....	45

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Perturbações bipolares e relacionadas no DSM-5 .....	9
Tabela 2. Perturbações bipolares na CID-10.....	10
Tabela 3. Estados mistos segundo Kraepelin .....	11
Tabela 4. Temperamento e estados mistos segundo Akiskal .....	12
Tabela 5. Diagnósticos diferenciais da Perturbação bipolar .....	15
Tabela 6. Diagnóstico diferencial entre Perturbação bipolar e Perturbação depressiva unipolar .....	16
Tabela 7. Tratamento de primeira e segunda linha na mania .....	23
Tabela 8. Tratamento de primeira e segunda linha na depressão bipolar .....	25
Tabela 9. Tratamento de manutenção na Perturbação bipolar segundo as normas da DGS.....	27
Tabela 10. Estratégias psicoterapêuticas utilizadas na Perturbação bipolar .....	29



## Lista de Acrónimos

BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CACNA1C	Gene que codifica a subunidade $\alpha$ -1 do canal de cálcio dependente de voltagem
CID-10	Classificação Internacional de Doenças - 10ª Edição
COMT	Cateco O-Metiltransferase
CREB	Proteína de ligação do elemento de resposta do AMPc
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5ª Edição
ECT	Eletroconvulsivoterapia
ISRS	Inibidor seletivo da recaptção de serotonina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Perturbação bipolar
SF-36	36-item Short-Form Health Survey



# Capítulo 1: Introdução

A Perturbação Bipolar (PB) é uma perturbação de humor crónica e complexa, tipicamente caracterizada por episódios recorrentes de depressão, maníacos (períodos de humor anormalmente elevado, expansivo ou irritável) ou mistos (episódio depressivo que cursa com outros sintomas de polaridade oposta), que correspondem à PB I, ou por episódios recorrentes de depressão e hipomania (forma menos severa de mania) na PB II.<sup>1,2,3,4,5</sup> A PB afeta homens e mulheres, equitativamente, com uma prevalência estimada de cerca de 0,6% para a PB I e 0,3% para a PB II.<sup>6,7,8,9,10</sup> É provável que a verdadeira prevalência seja superior à relatada, uma vez que existem cada vez mais evidências de que a PB é amplamente subdiagnosticada.<sup>11</sup>

Enquanto entidade nosológica, a PB é bastante heterogénea, apresentando variações consideráveis ao nível da evolução, gravidade e formas de apresentação.<sup>10,12</sup> Esta heterogeneidade apresenta importantes implicações ao nível do diagnóstico e do tratamento.<sup>12,13,14</sup>

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a PB constitui a sexta principal causa de incapacidade em todo o mundo, sendo responsável por mais anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs) do que todas as formas de cancro e principais doenças neurológicas.<sup>4,11,15,16,17</sup>

Sendo uma condição psiquiátrica grave e recorrente, muitas vezes com um curso crónico e incapacitante, a PB apresenta um significativo impacto negativo, não só para o doente e os seus familiares, como também para a sociedade em geral, representando, por isso, um grave problema de saúde pública.<sup>1,4,6,16,17,18,19,20</sup>

Atualmente tem-se assistido a um crescente interesse na avaliação da qualidade de vida na PB, como um importante indicador de bem-estar.<sup>21,22,23,24</sup> Estudos recentes acerca da avaliação da evolução da PB, começam agora a incluir medidas subjetivas de bem-estar, além da informação clínica objetiva, tais como taxas de recidiva, números de hospitalizações e variação dos sintomas afetivos.<sup>21,22,23,25,26</sup>

Neste sentido, esta dissertação, através de uma revisão alargada do tema, terá como objetivo o estudo da informação mais recente e relevante acerca do impacto da PB na qualidade de vida dos doentes e dos seus familiares. Para um melhor enquadramento do tema serão primeiramente abordados conceitos clínicos, diagnósticos, terapêuticos e prognósticos relativos à PB.



# Capítulo 2: A Perturbação Bipolar

## 2.1. Epidemiologia

### 2.1.1. Idade Média de Início

O primeiro episódio de PB ocorre normalmente entre o final da adolescência e início da idade adulta, com idade média de início entre os 15 e 25 anos.<sup>7,10,19</sup>

No entanto, mais de metade dos doentes apresenta episódios prodrômicos leves e inespecíficos antes dos 15 anos.<sup>10</sup> Um início precoce da PB está associado ao histórico familiar da doença, a tentativas de suicídio mais frequentes, a um menor número de períodos eutímicos, a um maior número de recaídas, e portanto, pior prognóstico.<sup>10,19,27</sup> O diagnóstico de PB nesta faixa etária é complicado pela sua apresentação atípica com a perturbação de hiperatividade e déficit de atenção.<sup>7,28</sup>

Assim, a verdadeira idade de início da PB ainda é incerta, podendo ser mais jovem do que o relatado.<sup>7</sup>

### 2.1.2. Taxa de Mortalidade

A PB está associada a elevadas taxas de morbidade, mortalidade e risco de suicídio.<sup>6,10,27,29,30</sup> Além do aumento do risco de suicídio, a PB está associada a comorbidades médicas consideráveis, incluindo doença cardíaca e cerebrovascular, distúrbios metabólicos e endócrinos e doença pulmonar obstrutiva crónica, que, quando combinados com a morbidade neuropsiquiátrica e tendências suicidas, reduzem a esperança média de vida em cerca de 10 anos.<sup>6,10,29,30</sup> Assim, embora o suicídio contribua para cerca de 5 a 10% da mortalidade, a principal percentagem é atribuível às comorbidades médicas, sendo responsáveis por cerca de 35 a 40% das mortes entre os doentes bipolares.<sup>10,27,29</sup>

Várias perspetivas poderão ser hipotetizadas para explicar tal morbi-mortalidade, nomeadamente que esta seja consequência da própria fisiopatologia da doença, de comportamentos mais arriscados, de estilos de vida adotados, ou dos efeitos adversos da medicação, levando a problemas de saúde mais graves e maiores taxas de acidentes e lesões.<sup>6,10,29</sup>

## 2.2. O Espectro Bipolar

O conceito de PB tem sofrido várias alterações ao longo dos últimos anos, refletidas nas classificações diagnósticas como o DSM e CID.<sup>8</sup> O conceito de espectro bipolar, que amplia significativamente a prevalência destas perturbações, permanece controverso.<sup>8</sup>

Incluindo no conceito de perturbação maníaco-depressiva “*as formas leves da doença, que chegam aos limites dos temperamentos*”, Kraepelin lançou a semente do que, nos últimos anos, tem sido conhecido como “espectro bipolar”.<sup>31</sup> O espectro bipolar é um conceito que liga a PB I à depressão unipolar.<sup>32</sup> Tal como descrito por Kraepelin, é provável que exista uma continuidade entre as perturbações de humor.<sup>10,32</sup> Apesar desta perspetiva kraepeliniana vigorar ainda hoje nas classificações oficiais, o próprio autor admitia a existência de casos de tipologia intermédia em que a categorização dicotómica seria difícil.<sup>10</sup>

Akiskal e os seus colaboradores caracterizaram o espectro bipolar focando-se nas perturbações de humor e acrescentando interseções presumidas com traços temperamentais (ciclotimia, distímia e hipertímia) ou precipitantes externos (medicamentos ou substâncias):<sup>10,33</sup>

- **PB 1/2:** Perturbação esquizobipolar ou esquizoafetiva;
- **PB I:** Perturbação maníaco-depressiva;
- **PB I 1/2:** Depressão com hipomania prolongada;
- **PB II:** Depressão com episódios espontâneos de hipomania;
- **PB II 1/2:** Depressão sobreposta por ciclotímia;
- **PB III:** Episódios recorrentes de depressão e hipomania induzida por antidepressivos;
- **PB III 1/2 :** Hipomania recorrente em contexto de uso/abuso de álcool e outras substâncias;
- **PB IV:** Depressão sobreposta por hipertímia.

A partir da introdução do conceito de espectro bipolar, a prevalência da PB aumentou de aproximadamente 0.6%, para, possivelmente, cerca de 5%.<sup>9,10,33,34</sup> A validação do conceito de espectro bipolar em estudos populacionais é essencial para a implementação de ações específicas em saúde pública, visando a adequada prevenção e tratamento da PB.<sup>8</sup>

## 2.3. Diagnóstico

### 2.3.1. Importância e Desafios do Diagnóstico Precoce

A gestão otimizada da PB começa com o diagnóstico precoce e preciso desta condição.<sup>4</sup> No entanto, vários estudos demonstraram uma latência de cerca de 10 anos desde o início dos sintomas clinicamente significativos e o estabelecimento do diagnóstico correto de PB.<sup>4,6,7,11,13,35</sup> Vários fatores contribuem para este atraso no diagnóstico incluindo a apresentação heterogénea da PB e conseqüente sobreposição da sintomatologia, particularmente com perturbação depressiva major, perturbação de ansiedade, esquizofrenia

e perturbação de hiperatividade e défice de atenção.<sup>2,4,7,11,13,28,35,36,37</sup> Além disso, os doentes com PB tendem a procurar ajuda cerca de duas a três vezes mais frequentemente durante os episódios depressivos em comparação com os episódios maníacos/hipomaniacos.<sup>7,11</sup> Isto acontece uma vez que a hipomania raramente é percebida pelos doentes como sendo patológica, podendo mesmo chegar a ser considerada um sintoma desejável.<sup>7,11</sup> Desta forma os doentes não procuram ajuda e não se criam oportunidades de diagnóstico.<sup>11</sup>

A principal consequência da incapacidade de identificar e diagnosticar precocemente e com precisão os doentes com PB é o agravamento do prognóstico a longo prazo pelo atraso na instituição do tratamento adequado.<sup>3,7,11,20,36</sup> Deste modo, o atraso no diagnóstico da PB está associado a maior carga sintomática, maior diminuição da qualidade de vida, maiores custos económicos e maior risco de suicídio.<sup>7,11,13</sup> Durante um episódio depressivo é importante despistar a presença de mania/hipomania e, sempre que possível, deve ser obtida uma história adicional fornecida por amigos ou familiares.<sup>4,7,11,13,36</sup> A diferenciação precisa entre PB e depressão unipolar major é fundamental para garantir um tratamento seguro e adequado, uma vez que o uso padrão de antidepressivos na depressão unipolar é insuficiente e potencialmente perigoso na PB.<sup>6,7,11,36</sup> Vários estudos demonstraram que quando utilizados na PB, os antidepressivos podem provocar uma aceleração dos ciclos de humor, além de precipitar um episódio de mania, hipomania ou misto.<sup>7,11,36</sup>

Portanto, é essencial fazer uma avaliação clínica abrangente e um rastreio adequado aos doentes com perturbação de humor, de modo a evitar erros de diagnóstico e morbidade significativa.<sup>5,6,23,36</sup>

### **2.3.2. Rastreio da Perturbação Bipolar**

Devido à crescente duração de doença não tratada, que pode agravar o prognóstico, tem aumentado a atenção dirigida ao reconhecimento precoce da PB como uma prioridade de saúde pública.<sup>20</sup> Uma variedade de estratégias pode ser usada para o rastreio da PB na prática clínica, incluindo uma história completa dos sintomas e a obtenção de informações colaterais da família e amigos.<sup>4,7,36</sup>

Os profissionais de saúde estão cientes de que não existe nenhuma ferramenta de rastreio “gold standard”, mas diversas escalas podem ser utilizadas para esse fim.<sup>4,7</sup> Dos testes disponíveis, o *Mood Disorder Questionnaire* e o *Bipolar Spectrum Diagnostic Scale* são ferramentas úteis de rastreio, no entanto, não devem ser utilizadas como instrumentos de diagnóstico.<sup>4,6,7</sup>

### 2.3.3. Episódio Maníaco

Os estados de elevação do humor constituem a marca característica da PB.<sup>10,38</sup> Num episódio maníaco clássico os doentes apresentam-se com humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e com aumento da atividade ou energia.<sup>3,4,9,39</sup> Convencer os doentes de que este estado de bem-estar necessita de ser controlado, e que poderá ter consequências adversas, é muitas vezes um desafio.<sup>10,11,36</sup>

Segundo o DSM-5, para o diagnóstico de um episódio de mania, é necessário o preenchimento dos seguintes critérios:<sup>9</sup>

- **A.** Um período distinto de humor anormal ou persistentemente elevado, expansivo ou irritável e uma atividade ou energia dirigida a objetivos anormal e persistentemente aumentada, com duração de pelo menos uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração se for necessária a hospitalização).
- **B.** Durante o período de alteração do humor e aumento da energia ou atividade estão presentes num grau significativo e representam uma alteração notória do comportamento habitual, 3 (ou mais) dos seguintes sintomas (4 se o humor é apenas irritável):
  1. Autoestima aumentada ou grandiosidade.
  2. Diminuição da necessidade de dormir (por exemplo, sente-se descansado depois de apenas 3 horas de sono).
  3. Mais falador do que o habitual ou pressão para continuar a falar.
  4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de aceleração do pensamento.
  5. Distratibilidade (isto é, a atenção é facilmente desviada para estímulos externos não importantes ou irrelevantes) relatada ou observada.
  6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (quer sociais, no emprego ou na escola, quer sexuais) ou agitação psicomotora (isto é, atividade sem propósito não dirigida a objetivos).
  7. Envolvimento excessivo em atividades com potencial elevado para consequências desagradáveis (por exemplo, envolvimento em gastos desenfreados, comportamentos sexuais indiscretos ou investimentos comerciais insensatos).
- **C.** A alteração do humor é grave o suficiente para provocar um défice marcado no funcionamento social ou ocupacional, ou para necessitar de hospitalização para prevenir danos para o próprio ou outros, ou quando existem características psicóticas.
- **D.** O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo, droga de abuso, medicação ou outro tratamento) ou secundário a outra condição médica. Nota. Um episódio maníaco completo que surja durante um tratamento antidepressivo (por exemplo, medicação, terapia electroconvulsiva), mas que persista a um nível sindrômico completo além dos efeitos fisiológicos desse tratamento, é evidência suficiente para episódio maníaco e, conseqüentemente, para o diagnóstico de PB I.

### 2.3.4. Episódio Hipomaniaco

A hipomania é um grau mais leve de mania que, por definição, não está associada a características psicóticas (delírios ou alucinações).<sup>7,9,10,39</sup> É caracterizada pela presença de uma elevação leve e persistente do humor, aumento da energia e atividade e usualmente sentimentos marcantes de bem-estar e de eficiência física e mental.<sup>9,37,39</sup> Os sintomas de hipomania podem influenciar o funcionamento mas de forma pouco importante, podendo, ainda assim, evoluir para quadros maníacos mais graves.<sup>9,10</sup> Pela sua sutileza são quadros que passam despercebidos com frequência.<sup>7,10</sup>

Segundo o DSM-5, para o diagnóstico de um episódio hipomaniaco, é necessário o preenchimento dos seguintes critérios:<sup>9</sup>

- **A.** Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, e atividade ou energia anormal e persistentemente aumentada, com duração de pelo menos 4 dias consecutivos e presente na maior parte do dia, quase todos os dias.
- **B.** Durante o período de alteração do humor e aumento da energia ou atividade, persistem 3 (ou mais) dos seguintes sintomas (4 se o humor é apenas irritável), representando uma alteração notória do comportamento habitual e estando presentes num grau significativo:
  1. Autoestima aumentada ou grandiosidade.
  2. Diminuição da necessidade de dormir (por exemplo, sente-se descansado depois de somente 3 horas de sono).
  3. Mais falador do que o habitual ou pressão para continuar a falar.
  4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de aceleração do pensamento.
  5. Distratibilidade (isto é, a atenção é facilmente desviada para estímulos externos não importantes ou irrelevantes) relatada ou observada.
  6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (quer sociais, no emprego ou na escola, quer sexuais) ou agitação psicomotora.
  7. Envolvimento excessivo em atividades com potencial elevado para consequências desagradáveis (por exemplo, envolvimento em gastos desenfreados, comportamentos sexuais indiscretos ou investimentos negociais insensatos).
- **C.** O episódio está associado com uma mudança inequívoca do funcionamento que não é característica da pessoa quando não está sintomática.
- **D.** A perturbação do humor e a mudança no funcionamento são observáveis pelos outros.
- **E.** O episódio não é suficientemente grave para provocar um déficit marcado no funcionamento social ou ocupacional ou para necessitar de hospitalização. Se existirem características psicóticas, o episódio é, por definição, maníaco.
- **F.** O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo, droga de abuso, medicação ou outro tratamento).

### 2.3.5. Episódio Depressivo

A PB inicia-se frequentemente por um episódio depressivo, decorrendo em média cerca de 5 anos até o primeiro episódio maníaco.<sup>10</sup> A depressão é definida como um declínio do estado de humor e energia e redução da atividade motora e psíquica.<sup>9,10,39,40</sup> Os sintomas depressivos têm sido consistentemente associados a um maior prejuízo do funcionamento social e ocupacional e conseqüentemente menor qualidade de vida quando comparados com os episódios maníacos ou hipomaniacos.<sup>4,19,25,41,42</sup>

Segundo o DSM-5, para o diagnóstico de um episódio depressivo, é necessário o preenchimento dos seguintes critérios:<sup>9</sup>

▪ **A.** Estão presentes 5 (ou mais) dos seguintes sintomas durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração relativamente ao funcionamento prévio; pelo menos um dos sintomas é (1) humor depressivo ou (2) perda do interesse ou do prazer. Nota. Não incluir os sintomas que são claramente atribuíveis a outra condição médica.

1. Humor depressivo a maior parte do dia, quase todos os dias, indicado pelo relato subjetivo (por exemplo, sente-se triste, vazio ou desesperançado) ou pela observação de outros (por exemplo, parece choroso). (Nota. Em crianças e adolescentes, o humor pode ser irritável.)

2. Diminuição marcada do interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades, durante a maior parte do dia, quase todos os dias (indicado pelo relato subjetivo ou pela observação).

3. Perda de peso, quando não está a fazer dieta, ou aumento de peso significativos (por exemplo, uma alteração de mais de 5% do peso corporal num mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. (Nota. Em crianças deve-se considerar o não atingimento dos aumentos esperados de peso.)

4. Insónia ou hipersónia quase todos os dias.

5. Agitação ou lentificação psicomotoras quase todos os dias (observável por outros; não meramente pelo relato subjetivo de se sentir agitado ou lentificado).

6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.

7. Sentimentos de desvalorização ou culpa excessiva ou inapropriada (que pode ser delirante) quase todos os dias (não meramente autocensura ou sentimentos de culpa por estar doente).

8. Diminuição da capacidade de pensar ou concentrar-se ou indecisão quase todos os dias (pelo relato subjetivo ou pela observação pelos outros).

9. Pensamentos recorrentes acerca da morte (não somente acerca do medo de morrer), ideação suicida recorrente sem plano específico, ou uma tentativa de suicídio, ou um plano específico para cometer suicídio.

▪ **B.** Os sintomas causam mal-estar clinicamente significativo ou défice no funcionamento social, ocupacional ou noutras áreas importantes do funcionamento.

▪ **C.** O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

### 2.3.6 Diagnóstico pelo DSM-5 e CID-10

A relação entre etiologia, sintomas, processos bioquímicos subjacentes, resposta ao tratamento e evolução das perturbações de humor, ainda não é suficientemente bem compreendida para permitir a criação de uma classificação que receba aprovação universal.<sup>39</sup>

Entretanto, uma classificação deve ser tentada. Neste sentido, existem dois principais sistemas de classificação que definem a PB: a Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde (10ª revisão; CID-10) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (5ª edição, DSM-V).<sup>7,9,39</sup> Estes sistemas classificativos oficiais constroem-se com base em critérios de gravidade, características do episódio atual, padrão longitudinal, persistência e recorrência dos sintomas.<sup>7,9,10,39</sup>

Segundo o DSM-5, a definição de PB reflete os tipos de episódios que ocorrerem ao longo da vida do indivíduo, não incluindo idade de início ou curso da doença nos critérios de diagnóstico.<sup>7</sup> Em linha com as anteriores edições, é diferenciada PB I, II e ciclotimia.<sup>7,9,10,43</sup> Nesta edição, são incluídos os diagnósticos de PB induzida por substância/medicamento e perturbações relacionadas, PB secundária a outra condição médica e perturbações relacionadas, PB com outra especificação e perturbações relacionadas, e PB não especificada e perturbações relacionadas (**Tabela 1**).<sup>9,10,43,44</sup>

**Tabela 1.** Perturbações bipolares e relacionadas no DSM-5.<sup>10</sup> Episódios: maníaco (M); hipomaniaco (H); depressivo (D); não especificado (NE).

Diagnóstico	Caracterização e especificidades
Perturbação bipolar I	≥ 1M ± D,H,NE
Perturbação bipolar II	≥ 1D + H
Perturbação ciclotímica	< D + < M,H (≥ 2 anos, <3 meses assintomáticos)
Especificador “ciclos rápidos”	≥ 4 M, H ou D, no espaço de um ano (remissão interepisódica > dois meses ou episódios em ocorrência sucessiva)
Perturbações bipolares ou relacionadas induzidas por substâncias ou medicação	Especificadores especiais: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Início durante a intoxicação</li> <li>▪ Início durante a privação</li> </ul>

<p><b>Perturbações bipolares ou relacionadas devidas a outra condição médica</b></p>	<p>Especificadores especiais:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Episódio tipo maníaco ou hipomaniaco</li> <li>▪ Com características maníacas</li> <li>▪ Com características mistas</li> </ul>
<p><b>Outras perturbações bipolares ou relacionadas especificadas</b></p>	<p>Situações não incluídas nas categorias anteriores e onde importante assinalar a razão pela sua especificidade (por exemplo, duração insuficiente dos sintomas). Como exemplos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Episódios hipomaniacos de duração insuficiente (dois a três dias) com episódios depressivos</li> <li>▪ Episódios hipomaniacos com sintomas insuficientes e episódios depressivos</li> <li>▪ Episódio hipomaniaco sem episódio depressivo prévio</li> <li>▪ Ciclotimia de duração insuficiente (&lt; dois anos)</li> </ul>
<p><b>Outras perturbações bipolares ou relacionadas não especificadas</b></p>	<p>Situações não incluídas nas outras categorias e onde não haja especificidade suficiente (por exemplo, se não se dispuser de dados para uma especificação diagnóstica, como em contexto de urgência hospitalar)</p>

Segundo a CID-10, a definição de PB deve incluir a presença de uma alteração de humor ou afeto, usualmente com diminuição do humor e diminuição da energia e atividade (depressão), ou elevação do humor e aumento da energia e atividade (mania ou hipomania).<sup>7,39</sup> Para o diagnóstico de PB são necessários, no mínimo, dois episódios, um dos quais deve ser maníaco, hipomaniaco ou misto, pressupondo-se recuperação completa interepisdódica.<sup>10,39</sup>

As orientações para a descrição de episódio maníaco, hipomaniaco e depressivo são muito similares ao DSM-5. No entanto, ao contrário do DSM-5, a CID-10 não distingue PB I e II. Além disso, a definição da CID-10 inclui subdivisões que refletem a natureza do episódio atual (Tabela 2).<sup>7,39</sup>

Tabela 2. Perturbações bipolares na CID-10.<sup>39</sup>

Código	Tipo de Perturbação de Humor
F 30	<b>Episódio maníaco (ou hipomania)</b>
F 30.0	▪ Hipomania
F 30.1	▪ Mania sem sintomas psicóticos
F 30.2	▪ Mania com sintomas psicóticos
F 30.8	▪ Outros episódios maníacos
F 30.9	▪ Episódio maníaco, não especificado

F 31	<b>Perturbação bipolar</b>
F 31.0	▪ Episódio atual hipomaniaco
F 31.1	▪ Episódio atual maniaco sem sintomas psicóticos
F 31.2	▪ Episódio atual maniaco com sintomas psicóticos
F 31.3	▪ Episódio atual depressivo leve ou moderado
F 31.4	▪ Episódio atual depressivo grave sem sintomas psicóticos
F 31.5	▪ Episódio atual depressivo grave com sintomas psicóticos
F 31.6	▪ Episódio atual misto
F 31.7	▪ Em remissão
F 31.8	▪ Outras perturbações bipolares
F 31.9	▪ Perturbação Bipolar, não especificada.

## 2.4. Estados Mistos

A mania e depressão são consideradas, do ponto de vista clínico, síndromes clínicas de polaridades opostas. No entanto, sabe-se, desde as observações de Kraepelin, que é frequente a associação de sintomas maniacos ou hipomaniacos com sintomas depressivos.<sup>14,39,40</sup> Estes quadros são designados por estados mistos.<sup>9,39</sup> Infelizmente, e apesar de todos os esforços, ainda não existe uma definição de estados mistos que seja aceitável para a maioria dos investigadores e clínicos.<sup>45</sup>

Foi Kraepelin quem descreveu e clarificou, pela primeira vez, os estados mistos em 1899 com a introdução do novo conceito “estados mistos maniaco depressivos”.<sup>31,45,46</sup> Kraepelin definiu seis tipos de estados mistos, nos quais ocorreriam simultaneamente sintomas de humor, pensamento e motricidade, de pólos opostos (**Tabela 3**).<sup>12,14,31,45</sup>

Tabela 3. Estados mistos segundo Kraepelin.<sup>45</sup>

	Humor	Pensamento	Motricidade
Mania depressiva ou ansiosa	↑↓	↑	↑
Mania com pobreza do pensamento	↑	↓	↓
Mania inibida	↑	↑	↓
Estupor maniaco	↑	↓	↓
Depressão agitada ou excitada	↓	↓	↑
Depressão com fuga de ideias	↓	↑	↓

Anos mais tarde, Koukopoulos sugeriu que a depressão combinada com características de agitação psíquica deveria ser designada por “depressão mista”.<sup>46</sup> A perspetiva de Koukopoulos não se baseia apenas nos sintomas maníacos, mas também na agitação psíquica em geral. Segundo Koukopoulos os critérios mais comuns para “depressão mista” são a agitação psíquica, irritabilidade acentuada e humor reativo, com ausência de lentificação psicomotora.<sup>40,46</sup> Estes dados, sugerem que a “depressão mista” engloba um subgrupo clínico de doentes com perturbações afetivas, não se limitando apenas aos doentes com PB.<sup>40</sup> Isto está de acordo com o especificador “com características mistas” do DSM-5 que pode ser aplicado não só a doentes com PB como também a doentes com perturbação depressiva major.<sup>40,46</sup>

Um outro contribuidor importante para a evolução do estudo dos estados mistos foi Akiskal.<sup>31,40,45</sup> Segundo ele, os estados mistos surgem quando um temperamento irrompe um episódio do pólo oposto.<sup>31,45</sup> Neste sentido, Akiskal descreve três tipos de estados mistos (**tabela 4**). O tipo I é caracterizado por estados mistos do tipo psicótico, com características incongruentes com o humor.<sup>31,45</sup> Observam-se, concomitantemente crises de choro, euforia, aceleração do pensamento, grandiosidade, hipersexualidade, ideação suicida, irritabilidade, raiva, agitação psicomotora, insónia grave, delírios de perseguição e alucinações auditivas.<sup>31,45</sup> O tipo II caracteriza-se por humor depressivo, hiperfagia, hipersónia, fadiga, sintomas que se associam à aceleração do pensamento, hipersexualidade e desinibição do comportamento.<sup>31,45</sup> Por último, o tipo III é caracterizado por disforia, irritabilidade, agitação e excitação sexual sobre um fundo de inibição motora, fadiga extrema com aceleração do pensamento, insónia e expressão genuína de sofrimento intenso.<sup>31,45</sup> O humor disfórico, característico do tipo III, é um estado caracterizado por uma enorme irritabilidade e sintomas concomitantes do pólo oposto.<sup>12,31,47,48</sup> É mais comum em mulheres, tem início mais precoce, está associado a maior número de recidivas e, conseqüentemente, pior prognóstico.<sup>47,48</sup>

**Tabela 4.** Temperamento e estados mistos segundo Akiskal.<sup>45</sup>

<b>Tipo I</b>	<b>Temperamento depressivo</b> + <b>Mania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A mania é geralmente psicótica e muitas vezes cursa com sintomas psicóticos não catatímicos.</li> <li>▪ Associada às Psicoses Transitórias breves.</li> <li>▪ Abuso de estimulantes e álcool.</li> </ul>
<b>Tipo II</b>	<b>Temperamento ciclotímico</b> + <b>Depressão major</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Geralmente sem características psicóticas.</li> <li>▪ Diagnóstico mais frequente: Perturbação borderline da personalidade.</li> <li>▪ Abuso de estimulantes, sedativos-hipnóticos e de álcool.</li> <li>▪ Tentativas de suicídio frequentes.</li> </ul>

<b>Tipo III</b>	<b>Temperamento hipertímico + Depressão major</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depressão agitada (inquietação, insónia e aceleração do pensamento).</li> <li>▪ Resistência a vários ciclos de antidepressivos.</li> <li>▪ Corresponde ao grupo com indicação para potenciação com Lítio.</li> </ul>
-----------------	---	---

Também Perugi deu uma importante contribuição para o estudo dos estados mistos, em conjunto com o grupo San Diego (Akiskal e colaboradores), ao formular os critérios diagnósticos de Pisa-San Diego para os estados mistos.<sup>31,45</sup> Estes critérios aproximam-se mais do conceito original de Kraepelin.<sup>45</sup> De acordo com Perugi, são os seguintes os critérios para a caracterização dos estados mistos:<sup>31,45</sup>

- **A.** Um estado de instabilidade emocional e/ou perplexidade, mantido por pelo menos duas semanas, no qual os sintomas depressivos e maníacos se encontram simultaneamente presentes, de forma flutuante. Devem estar presentes manifestações extremas opostas em no mínimo duas das seguintes cinco áreas:

1. Humor (ansioso-triste versus eufórico-irritável);
2. Curso do pensamento (lentificado versus acelerado);
3. Conteúdo do pensamento (depressivo versus expansivo);
4. Distúrbios perceptivos (depressivos versus expansivos);
5. Motilidade (lentificação versus aceleração).

- **B.** No mínimo dois dos seguintes:

1. Humor lábil ou hypersintónico;
2. Baixo limiar para raiva ou hostilidade, especialmente descontrolo dos impulsos;
3. Alterações significativas dos impulsos sexuais;
4. Alterações acentuadas do sono;
5. Variações circadianas de no mínimo um dos itens enumerados em A.

- **C.** Relações interpessoais e respostas afetivas adequadas nos períodos interepisódicos e/ou pré mórbidos.

Outras caracterizações para os estados mistos são apresentadas no DSM-5 e CID-10.

De acordo com a CID-10, os estados mistos definem-se pela ocorrência simultânea ou alternância rápida de sintomas maníacos, hipomaníacos ou depressivos durante, pelo menos, duas semanas.<sup>10,39</sup>

No DSM-5 o estado misto foi eliminado, passando a ser considerado um especificador “com características mistas” a adicionar a episódios de depressão (bipolar ou unipolar), mania ou hipomania.<sup>9,10,11,13</sup> Ao incluir o especificador misto, o DSM-5 reconhece a existência de estados mistos dimensionais, uma mudança que tem implicações significativas para o diagnóstico e tratamento.<sup>13,14</sup> A possibilidade de incluir sintomas de polaridade oposta em

diferentes grupos (ou seja, PB I, PB II, PB inespecífica, e doença depressiva major) está intimamente relacionada com o conceito de Kraepelin de que, em vez de categorias de humor (dicotomia unipolar-bipolar), existe um espectro de humor que varia desde a depressão unipolar até mania pura e seus extremos.<sup>14,31,45</sup> A classificação de estados mistos conforme definidos no DSM-5 permitirá a inclusão de sintomatologia leve de polaridade oposta num mesmo episódio, e será menos restritiva do que as versões anteriores do DSM.<sup>11,14</sup> Esta nova classificação irá permitir uma melhor avaliação da bipolaridade subclínica no contexto de um episódio depressivo major, que deve, eventualmente, ajudar a identificar indivíduos com PB, prevenir o aparecimento de PB limiar e minimizar o excesso de diagnósticos de PB inespecífica quando estão presentes apenas alguns sintomas de polaridade oposta.<sup>11,14</sup>

A existência de características mistas nos episódios de humor constitui um desafio diagnóstico e terapêutico, requerendo uma atenção especial devido à alta prevalência e marcada morbidade a que se associa.<sup>10,13,14</sup> Em comparação com os episódios maníacos ou depressivos puros, os episódios com características mistas estão associados a formas mais graves de doença com maior número de episódios de humor, maior duração dos episódios e maior compromisso funcional.<sup>10,13,14</sup> Além disso, estes doentes são mais propensos a experienciar maior número de recaídas, a ter intervalos menores entre os episódios, a apresentar taxas mais altas de suicídio e comorbidades e a desenvolver uma resposta farmacológica mais pobre em comparação com os doentes que apresentam episódios puros.<sup>10,13,14</sup>

## 2.5. Diagnóstico Diferencial

Mesmo com as melhores práticas, a deteção da PB continua a ser um desafio dado a preponderância das apresentações depressivas e subclínicas, que podem preceder um primeiro episódio de mania ou hipomania em até 10 anos.<sup>6,7,11,13,35</sup>

Além disso, a apresentação heterogénea da PB e as subtis características de distinção tornam o seu diagnóstico difícil, sendo frequentemente confundida com outras condições (**Tabela 5**).<sup>6,7,11,13</sup> Relata-se que apenas 20% dos doentes com PB são corretamente diagnosticados no primeiro ano, com um tempo médio de 10 anos entre o início dos sintomas clinicamente significativos e o estabelecimento do diagnóstico correto.<sup>7,11,13,35</sup>

A perturbação depressiva major é talvez o diagnóstico mais desafiante a considerar (**Tabela 6**).<sup>6,7,9,11,13,36</sup> De facto, a apresentação clínica de um episódio depressivo num doente com PB não é substancialmente diferente da de um doente com perturbação depressiva major.<sup>7,11,36</sup>

Portanto, não é surpreendente que sem uma avaliação clínica abrangente e um rastreio adequado, muitos doentes com PB possam ser erradamente diagnosticados.<sup>6,36</sup>

Tabela 5. Diagnósticos diferenciais da perturbação bipolar.<sup>7</sup>

Diagnóstico	Características de distinção
<b>Perturbação depressiva major</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ausência de episódios de mania ou hipomania.</li> </ul>
<b>Perturbação de humor devido a uma “causa orgânica”</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Os episódios de humor são considerados uma consequência de uma condição médica tal como a esclerose múltipla, acidente vascular cerebral ou hipertireoidismo.</li> <li>▪ Início ou exacerbação do humor coincide com o da condição médica.</li> </ul>
<b>Esquizofrenia e perturbações psicóticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Presença de sintomas psicóticos na ausência de variações de humor.</li> </ul>
<b>Perturbação de Hiperatividade e défice de atenção</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Distratibilidade e hiperatividade com início antes dos 7 anos de idade.</li> <li>▪ Quadro crónico e constante com pouca variação do humor, comportamento, energia e produtividade.</li> </ul>
<b>Perturbação por uso de substâncias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Os episódios são considerados uma consequência de uma substância como uma droga ilícita, medicação (estimulantes, esteroides, L-dopa, antidepressivos), ou de exposição a uma toxina.</li> <li>▪ Episódios podem estar relacionados com intoxicação ou abstinência.</li> </ul>
<b>Perturbação de personalidade antissocial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Início precoce de desrespeito e violação dos direitos dos outros, que não ocorre apenas no contexto de um episódio de mania.</li> </ul>
<b>Perturbação de personalidade borderline</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Instabilidade das relações interpessoais, autoimagem e humor, com impulsividade marcada.</li> <li>▪ Medo intenso de abandono.</li> <li>▪ Verdadeiros intervalos de bom funcionamento.</li> </ul>
<b>Perturbação de personalidade narcisista</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grandiosidade, necessidade de admiração e falta de empatia de início precoce.</li> <li>▪ Grandiosidade não associada a mudanças de humor ou défices funcionais.</li> </ul>

Tabela 6. Diagnóstico diferencial entre Perturbação bipolar e Perturbação depressiva unipolar.<sup>10</sup>

	Perturbação bipolar	Perturbação depressiva unipolar
<b>Padrão de doença</b>		
História de mania/hipomania	Sim	Não
Incidência por género	Feminino=Masculino	Feminino ++
Idade de início	Jovem	Tardia
N.º de episódios	Múltiplos	
Episódios pós-parto	Comuns	Menos comuns
Início do episódio	Abrupto	Insidioso
Duração do episódio	3-6 meses	6-12 meses
<b>Perfil dos sintomas</b>		
Melancolia	++	+
Irritabilidade	++	+
Ansiedade	++	+
Alterações psicomotoras, catatonia	+++	+
Sintomas atípicos	+++	+
Sintomas psicóticos	+++	+
<b>História Familiar</b>		
Perturbação bipolar	Marcada	Baixa
Perturbação unipolar	Marcada	Marcada
Esquizofrenia	Marcada	Baixa

Resposta farmacológica		
Antidepressivos	Menor eficácia Risco de viragem	Eficaz
Estabilizadores de humor	Eficaz	Geralmente Ineficaz

## 2.6. Etiologia e Fisiopatologia

Sendo a PB uma doença de natureza crónica e progressiva, associada a significativa morbilidade e mortalidade, seria importante identificar a sua presença tão cedo quanto possível.<sup>10,19,20,30</sup> Na última década assistiu-se a um crescente esforço na identificação dos fatores genéticos, biológicos, ambientais e alterações cerebrais que anunciam o início da PB.<sup>10,16,30,49</sup>

Muitas teorias têm sido propostas para explicar a etiopatogenia da PB.<sup>10,30,49</sup> É agora geralmente aceite que a ocorrência da PB não pode ser explicada por fatores referentes a um único domínio. Em vez disso, a explicação etiológica da PB deve ter como base a presença de interações complexas entre fatores biológicos, neuropatológicos e ambientais.<sup>6,30,49</sup>

De seguida serão abordados com maior detalhe os principais fatores envolvidos na etiopatogenia da PB.

### 2.6.1. Fatores Genéticos e Biológicos

Há muito tempo se reconhece que a PB é uma doença familiar.<sup>6,7,27,30</sup> Dentro das doenças genéticas complexas, a PB é uma das mais altamente hereditárias, com cerca de 80% de variação fenotípica atribuível aos efeitos genéticos.<sup>7,27,30</sup>

Uma história familiar de doença é um dos fatores de risco mais fortes e consistentes para a PB.<sup>9,27</sup> O risco de desenvolver PB é cerca de 8% se houver um familiar de primeiro grau afetado, sendo 10 vezes superior na presença de uma pesada história familiar (por exemplo, ambos os pais afetados). Se apenas um único familiar de segundo grau for afetado (por exemplo, uma tia ou um avô), este risco desce para os níveis da população em geral.<sup>6,7,9,27</sup>

Evidências epidemiológicas e genéticas sugerem um padrão complexo de herança poligenética, envolvendo um grande número de genes com pequenos a moderados efeitos individuais, modificados por alterações epigenéticas e pela interação com o meio ambiente.<sup>7,16,30</sup>

A nível celular e bioquímico, os achados mais relevantes na PB incluem: modificação do sistema dopaminérgico, através da cateco O-Metiltransferase (COMT); aumento da atividade a proteína quinase A com consequente aumento da fosforilação da proteína de ligação do elemento de resposta do AMPc (CREB); desregulação da sinalização do cálcio, pela alteração do gene que codifica subunidade  $\alpha$ -1 do canal de cálcio dependente de voltagem (CACNA1C); e diminuição da expressão e polimorfismo do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).<sup>6,9,16,30,43</sup>

A COMT é uma enzima responsável pelo metabolismo das catecolaminas, como a dopamina e a noradrenalina.<sup>16,27</sup> Evidências demonstraram que variantes da COMT estão relacionadas com a disfunção cognitiva associada aos episódios de mania ou mistos.<sup>16,30</sup> O CREB faz parte de uma via de transdução de sinal responsável pela regulação da transcrição.<sup>16,27</sup> Vários estudos concluíram que o lítio diminui a fosforilação do CREB, o que pode levar à diminuição da ligação ao ADN e, por sua vez, à alteração da sua expressão. Portanto, as alterações na expressão do gene estão provavelmente envolvidas no mecanismo de ação do tratamento com lítio.<sup>16,27</sup> O CACNA1C é um gene que codifica a subunidade  $\alpha$ -1 do canal de cálcio tipo L dependente da voltagem, responsável pelo controlo do influxo de cálcio de modo a manter um nível adequado de cálcio intracelular.<sup>6,10,16,43</sup> O mau funcionamento do CACNA1C tem sido associado a problemas cognitivos e de atenção, que desempenham um papel proeminente na psicopatologia da PB.<sup>10,30,43</sup> O BDNF tem sido a neurotrofina mais estudada nas doenças psiquiátricas uma vez que induz a sobrevivência, diferenciação e desenvolvimento celular (principalmente dos neurónios).<sup>10,16,27,30</sup> Assim, a desregulação do BDNF, prejudica o funcionamento mitocondrial, levando à indução de danos celulares pelo aumento do stresse oxidativo, que culmina com a ativação da apoptose.<sup>16,27</sup> O decréscimo dos níveis séricos de BDNF foi encontrado em doentes com PB durante os episódios de mania e depressão.<sup>16,27,43</sup>

Em termos neuroimunoendócrinos, evidências cada vez mais sólidas suportam o papel dos mecanismos pró-inflamatórios, bem como das anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.<sup>7,10,27,50</sup> As mudanças no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal são responsáveis pela mediação da ativação inflamatória. Este aumento da neuro-inflamação pode ser uma resposta ao aumento dos níveis de stresse oxidativo observados nestes doentes.<sup>16,27</sup>

Pelo exposto, existe amplo consenso de que a etiologia da PB possui uma forte base genética. A identificação dos genes específicos envolvidos na PB, bem como dos mecanismos celulares associados, além de fornecer informação acerca da etiologia molecular, deve contribuir para a criação de novos alvos para prevenção, diagnóstico e tratamento.<sup>16,27</sup>

### **2.6.2. Fatores Neuropatológicos**

A PB é cada vez mais reconhecida como uma doença neuropatológica.<sup>16,27,30,43</sup> Estudos de neuroimagem em doentes bipolares e estudos histopatológicos pós-morte, identificaram uma

série de alterações neuroquímicas e microestruturais no tecido cerebral destes doentes em comparação com os controlos saudáveis.<sup>7,10,16,30</sup>

As alterações anatómicas e neuropatológicas observadas nos doentes com PB incluem: diminuição do volume da substância cinzenta; aumento do tamanho do ventrículo cerebral e redução da densidade neuronal e das células gliais.<sup>16,27,30,43</sup> A diminuição significativa do número e densidade de neurónios em várias áreas do cérebro, incluindo o córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior, hipocampo, núcleo paraventricular do hipotálamo e na amígdala tem sido um achado comum em doentes com PB.<sup>7,16,30,50,51</sup>

O sistema límbico é o responsável pelo controlo das emoções e do comportamento social.<sup>7,30</sup> Nos doentes com PB, os défices na função cortical pré-frontal podem resultar numa modulação inadequada das áreas corticais límbicas, resultando em respostas emocionais desapropriadas às mudanças de circunstância e em dificuldade na interpretação do significado emocional das expressões faciais.<sup>26,30,52,53</sup> Portanto, os défices frontais, em conjunto com os do sistema límbico, podem ser responsáveis por muitos dos défices cognitivos observados na PB e podem persistir mesmo durante os períodos de eutímia.<sup>7,30</sup>

O mecanismo molecular por detrás destas alterações cerebrais, ainda não é totalmente conhecido. No entanto, a maioria dos alvos moleculares comuns à PB parecem ser a COMT, o CREB, o BDNF, o CACNA1C, as anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e mecanismos pró-inflamatórios (abordados com maior detalhe na subsecção anterior).<sup>9,16,30</sup>

Pouco se sabe sobre o modo como cada alteração pode estar relacionada com o curso da doença, quer como causa básica ou como consequência dos próprios episódios e da sua cronicidade.<sup>7,27</sup> No entanto, é globalmente aceite que as mudanças estruturais e funcionais apoiam uma base orgânica para a sintomatologia emocional, cognitiva e neuroendócrina da PB.<sup>16,27,30</sup>

### **2.6.3. Fatores Ambientais**

Evidências crescentes sugerem que os fatores ambientais apresentam um importante impacto no início, curso e expressão da PB.<sup>7,49</sup> Nesta secção será abordado com maior pormenor o papel dos fatores de vida stressantes e das anormalidades do sono e ritmo circadiano enquanto fatores etiológicos ambientais importantes.

A influência do stresse psicossocial no início e curso da PB tem sido cada vez mais reconhecida, com vários estudos a apoiar o importante papel dos fatores de vida stressantes.<sup>7,15,27,49,54</sup> Numerosos estudos têm demonstrado que os fatores de vida stressantes podem prever a probabilidade de aparecimento e recorrência de episódios de humor.<sup>7,15,49</sup> Situações da vida de um indivíduo, em especial aquelas percebidas como stressantes, têm implicações por induzirem stresse e, conseqüentemente afetarem o funcionamento global.<sup>49,54</sup>

Estas situações percebidas como stressantes parecem ser importantes no desencadeamento de episódios de humor, particularmente dos primeiros episódios.<sup>27,49</sup> De acordo com o modelo das perturbações afetivas recorrentes, o primeiro episódio de PB, seja mania ou depressão, é mais provavelmente relacionado com stressantes psicossociais major do que os episódios que ocorrem mais tarde.<sup>7,27,49</sup> Isto sugere que a acumulação de situações stressantes no início do curso da doença contribui para a precipitação de um mecanismo de resposta patológica.<sup>27,49</sup> Uma vez estabelecido, esse mecanismo seria reativado no futuro, por stressantes menos numerosos e menos graves.<sup>7,27,49</sup> É possível que stressantes psicossociais major possam conduzir a uma mudança neurobiológica cerebral, resultando num aumento da sensibilidade para eventos no futuro, o que por si só irá causar fases de descompensação.<sup>7,49</sup>

Os fatores de vida stressantes que têm sido associados à PB incluem o luto, divórcio/separação, doença pessoal, problemas interpessoais e problemas relacionados com o trabalho.<sup>27,54</sup> Os episódios maníacos são mais frequentemente precipitados por situações de vida associadas à perturbação do ritmo social, enquanto as recaídas depressivas são mais associadas a situações de vida stressantes graves (independentemente do seu impacto sobre os ritmos sociais).<sup>27,49,54</sup>

Fatores de vida stressantes podem precipitar o aparecimento da PB, causar episódios adicionais, aumentar o tempo de recuperação, prever cronicidade e afetar negativamente o prognóstico.<sup>7,15,49,54</sup>

Além dos fatores de vida stressantes, também as anormalidades do sono e ritmo circadiano desempenham um papel relevante na fisiopatologia da PB.<sup>4,7,22,27,55</sup>

Existe um consenso geral quanto ao facto da instabilidade dos ritmos circadianos desempenhar um papel importante no desenvolvimento e curso da doença.<sup>4,7,22,27,55</sup> A privação do sono (característica dos episódios de mania) e a quebra dos ritmos sociais diários (horários de refeição, horas de sono e vigília) têm sido implicados como uma via final comum desta relação.<sup>7,27</sup>

Várias evidências sugerem que do mesmo modo que o ritmo circadiano e do sono varia de acordo com sintomas de PB, também os sintomas podem variar com a manipulação desses parâmetros, sugerindo que estes podem constituir importantes fatores de vulnerabilidade à PB.<sup>4,27</sup>

Portanto, a estabilização do ritmo circadiano em doentes com PB pode ter um impacto positivo, tendo mostrado eficácia na redução da sintomatologia depressiva e no prolongamento dos períodos de eutímia em doentes com PB.<sup>4,22,27,55</sup>

## 2.7. Comorbilidades

Comorbilidade, por definição, refere-se à ocorrência simultânea de duas ou mais patologias no mesmo doente, com diferentes etiologias, quando o diagnóstico de uma não exclui o diagnóstico da outra.<sup>4,56</sup> A maioria dos doentes com PB, independentemente da idade e do sexo, apresenta, pelo menos uma comorbilidade médica ou psiquiátrica.<sup>56,57,58</sup> Assim, nos doentes bipolares a presença de comorbilidades é a regra e não a exceção, estando associada a pior prognóstico por aumentar a complexidade da doença.<sup>6,7,56,58</sup>

Seguidamente serão abordadas, com maior pormenor, as principais comorbilidades médicas e psiquiátricas associadas à PB.

### 2.7.1. Comorbilidades Psiquiátricas

A PB está associada a elevadas taxas de comorbilidades psiquiátricas.<sup>6,7,9</sup> As perturbações mais frequentemente associadas à PB incluem as perturbações de ansiedade (tais como perturbação de pânico, perturbação de ansiedade generalizada e perturbação obsessivo-compulsiva), abuso de álcool e outras substâncias e perturbação de hiperatividade e défice de atenção.<sup>2,4,6,7,9,28,37,56</sup>

Vários fatores podem contribuir para o desenvolvimento destas comorbilidades. Um deles é a base genética comum a algumas destas perturbações psiquiátricas.<sup>7,56</sup> Além disso, as próprias características da PB podem constituir um fator precipitante para o desenvolvimento de outras perturbações.<sup>4,7,56</sup> Assim, a relação entre a PB e as comorbilidades psiquiátricas parece ser bidirecional. O sucesso do tratamento da PB irá apresentar um impacto positivo sobre as comorbilidades psiquiátricas e vice-versa.<sup>7,56</sup> No entanto, existem algumas exceções. Os fármacos antidepressivos utilizados na perturbação obsessivo-compulsiva e os psicoestimulantes utilizados na perturbação de hiperatividade e défice de atenção, muitas vezes podem exacerbar os sintomas da PB e precipitar um episódio maníaco.<sup>7,56</sup>

Portanto, a presença de comorbilidades psiquiátricas merece uma atenção especial em termos clínicos e de tratamento por alterar o curso natural da PB e se associar a formas mais graves da doença e conseqüentemente pior prognóstico.<sup>4,6,7,56</sup>

### 2.7.2. Comorbilidades Médicas

Além da elevada taxa de comorbilidades psiquiátricas, os doentes com PB apresentam um risco aumentado de desenvolver várias condições médicas.<sup>7,9,56,57,58</sup> Cerca de 60% dos doentes bipolares apresentam, pelo menos, uma condição médica ativa.<sup>58</sup> Quando comparados com a população em geral, os doentes bipolares apresentam maior predisposição para o desenvolvimento de doença cardiovascular, distúrbios respiratórios e doenças endócrinas como diabetes, obesidade e síndrome metabólica.<sup>7,9,56,57,58</sup>

A comorbilidade médica na PB é provavelmente o resultado da interação entre vários fatores.<sup>56,57,58</sup> A doença médica pode ser uma verdadeira comorbilidade da PB, uma consequência do tratamento, ou a combinação de ambos.<sup>56,57</sup> Em determinadas doenças, como nos distúrbios cardiometabólicos, a relação com a PB parece ser bidirecional.<sup>57,58</sup> O isolamento social e a incapacidade de iniciar ou manter atividades, características da PB, podem interferir com a capacidade de manter uma dieta saudável, praticar exercício regularmente ou procurar acompanhamento médico.<sup>57,58</sup> Assim, os doentes com PB geralmente apresentam um baixo autocuidado, pouca ou nenhuma prática de exercício físico e ingestão de dietas com alto teor calórico, o que aumenta a propensão para o desenvolvimento de obesidade e diabetes tipo 2.<sup>7,57,58</sup> Por outro lado, condições cardiometabólicas como a obesidade e a diabetes tipo 2 estão relacionadas com uma maior predisposição para o desenvolvimento de sintomas depressivos, tendo sido associadas a episódios de humor mais graves e a intervalos mais curtos entre os episódios de recorrência.<sup>7,57</sup>

De facto, uma parte considerável dos custos em despesas médicas, incapacidade e mortalidade precoce da PB é atribuída às suas comorbilidades médicas.<sup>57,58</sup>

## 2.8. Tratamento

Uma vez confirmado o diagnóstico de PB, a gestão otimizada da doença passa pelo tratamento dos episódios agudos até obter remissão completa e pela implementação de estratégias de manutenção para minimizar o risco de recaída.<sup>4,6,7</sup>

De um modo geral, todas as intervenções devem ter como objetivo maximizar o funcionamento do paciente e minimizar os sintomas e efeitos adversos do tratamento.<sup>7,30,38</sup> No entanto, os objetivos específicos da intervenção diferem de acordo com a fase da doença e a polaridade predominante.<sup>4,7</sup>

### 2.8.1. Tratamento da fase aguda de mania

O principal objetivo do tratamento de um episódio maníaco ou misto agudo é a remissão dos sintomas e o retorno aos níveis basais de funcionamento psicossocial.<sup>5,7,10,11,38</sup> Alcançar um controlo rápido da agitação, agressividade, falta de bom senso, e impulsividade é particularmente importante para assegurar a segurança dos doentes e daqueles que os rodeiam, bem como para permitir o estabelecimento de uma aliança terapêutica.<sup>4,7,10</sup>

Várias opções farmacológicas têm demonstrado eficácia no tratamento agudo da mania (**tabela 7**).<sup>4,6,7,35,59</sup> As classes de fármacos mais utilizadas nos episódios agudos são os estabilizadores de humor (lítio e valproato de sódio), antiepiléticos (valproato de sódio e carbamazepina), antipsicóticos típicos (haloperidol e clorpromazina), antipsicóticos atípicos (quetiapina, aripiprazol, olanzapina, risperidona, ziprasidona, asenapina e paliperidona), e

benzodiazepinas (lorazepam ou clonazepam).<sup>4,5,7,35,59,60</sup> As benzodiazepinas são frequentemente utilizadas como terapia coadjuvante ao lítio, antiepiléticos ou antipsicóticos, no tratamento de sintomas tais como agitação, ansiedade ou insónia.<sup>4,5,7,10,59</sup>

Tabela 7. Tratamento de 1ª e 2ª linha na mania.<sup>59</sup>

	Monoterapias	Terapia de combinação
Tratamento de 1ª linha	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estabilizadores de humor (lítio, valproato de sódio, divalproato)</li> <li>▪ Antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, quetiapina, quetiapina <i>sustained release</i>, aripiprazol, ziprasidona, paliperidona <i>extended release</i>, asenapina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lítio ou valproato de sódio</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>▪ Antipsicótico atípico (risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol, asenapina)</li> </ul>
Tratamento de 2ª linha	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antiepiléticos (carbamazepina, carbamazepina <i>extended release</i>)</li> <li>▪ Antipsicótico típico (haloperidol)</li> <li>▪ ECT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lítio + valproato de sódio</li> </ul>

A escolha do tratamento inicial deve basear-se em três critérios: eficácia, rapidez de ação/tempo de início de ação e efeitos secundários.<sup>4,10</sup> Dado que não existe nenhuma diferença na eficácia ou no início de ação entre os vários agentes antimaníacos quando utilizados em monoterapia ou em terapia de combinação, a decisão da estratégia a escolher deve basear-se no perfil dos efeitos secundários, na resposta a tratamentos anteriores, nas características do episódio maníaco, e na preferência do doente e da família em relação às terapias específicas e as vias de administração.<sup>4,7,10</sup>

Em relação às vias de administração, sempre que possível, deve ser dada prioridade à via oral.<sup>4,7</sup> No entanto, nos casos em que os doentes recusam medicação oral, as opções de tratamento devem incluir a administração de um antipsicótico atípico injetável ou a combinação de baixa dose de um antipsicótico típico injetável como o haloperidol com uma benzodiazepina, como o lorazepam.<sup>4,7</sup>

Doentes com mania aguda, particularmente aqueles com sintomas moderados a graves e sintomas psicóticos, muitas vezes requerem hospitalização para a gestão da mania.<sup>4,10</sup> Nestes casos, a decisão de internar o paciente ou fazer o tratamento em ambulatório deve ter por base as condições de segurança e o apoio psicossocial que o doente pode ter ou não à sua disposição.<sup>4,10</sup> Um doente com sintomas maníacos ligeiros, com bom discernimento e bom apoio psicossocial poderá gerir a doença de forma eficaz em ambulatório.<sup>4</sup> Por outro lado, um

doente que minimize a gravidade do problema, recusando a necessidade de tratamento pode precisar de ser admitidos de forma involuntária para a instituição de tratamento em regime compulsivo, ao abrigo da Lei de Saúde Mental nº 36/98.<sup>4,10,61</sup> Isto acontece nas situações de risco significativo de agressividade, dirigida a terceiros ou ao próprio.<sup>4,10</sup>

Durante a fase aguda, o tratamento deve ter como objetivo estabilizar o episódio de humor atual de modo a alcançar a remissão, definida como um retorno completo ao nível basal de funcionamento e uma ausência virtual de sintomas.<sup>4,6,7,11</sup> Por outro lado, durante a fase de manutenção, o objetivo do tratamento é evitar a recorrência de episódios depressivos, maníacos, ou hipomaníacos.<sup>6,7,10,11</sup>

As opções de tratamento para a PB são extremamente variadas (tratamento farmacológico, estratégias psicoterapêuticas e eletroconvulsivoterapia), devendo ser individualizadas de modo a responder às circunstâncias únicas de cada doente.<sup>7,10</sup> A escolha do tratamento a instituir deve ser feita com base no perfil de diagnóstico, sintomas atuais e história passada.<sup>7,10</sup> O tratamento deve, então, ser organizado em torno da estratégia que melhor responda à prioridade atual.<sup>7</sup> Portanto, uma estratégia de manutenção deve dar prioridade à tolerabilidade, enquanto uma estratégia em contexto de urgência deve dar prioridade à eficácia imediata.<sup>7</sup>

Antes de iniciar o tratamento da PB, é importante excluir a presença de qualquer possível condição médica, substância ou medicação que possam induzir sintomas maníacos.<sup>4,6</sup> Para isso, além de uma história clínica e exame físico completos, todos os doentes devem ser submetidos a uma série de exames laboratoriais.<sup>4,6</sup> Estes devem incluir um hemograma completo, glicemia em jejum, perfil lipídico, eletrólitos, enzimas hepáticas, toxicologia da urina e função tiroideia, devendo o seu peso e IMC serem avaliados no início e posteriormente ao início do tratamento, em intervalos regulares.<sup>4,6,62</sup>

O controlo adequado da doença, além de reduzir a elevada mortalidade e morbilidade associadas à PB, irá permitir aos doentes melhorar o seu funcionamento social e ocupacional, alcançar uma satisfação aceitável com a qualidade de vida e, conseqüentemente, reduzir a utilização dos serviços e custos com a saúde.<sup>6,7</sup>

### **2.8.2. Tratamento agudo da depressão bipolar**

Apesar dos grandes avanços no tratamento da PB, o tratamento ideal da depressão bipolar ainda não está bem estabelecido.<sup>4,7,35</sup> Ao contrário do tratamento da mania, para o qual existem várias opções de tratamento farmacológico baseadas em evidências, o tratamento da depressão bipolar é um dos temas mais divergentes na área de gestão da PB.<sup>4,10</sup>

O uso de antidepressivos na depressão bipolar é das questões mais controversas pelo risco natural de viragem maníaca, aceleração do ciclo e precipitação de estados mistos.<sup>7,10,59</sup> A

associação de um agente estabilizador de humor diminui mas não elimina por completo estes riscos.<sup>7</sup> Portanto, a monitorização do uso de antidepressivos em doentes bipolares deve ser apertada, devendo ser evitados em absoluto nos doentes com ciclos rápidos ou antecedentes de episódios maníacos graves.<sup>7,10,59</sup>

Os agentes etiológicos aconselhados no tratamento agudo da depressão bipolar incluem agentes estabilizadores de humor (lítio, valproato de sódio ou lamotrigina), antidepressivos (ISRS e bupropiona), antiepiléticos (valproato de sódio e lamotrigina) e antipsicóticos atípicos (quetiapina e olanzapina) (**Tabela 8**).<sup>4,7,10,35,60</sup> Sempre que possível, todos os doentes com depressão bipolar devem receber intervenções psicoterapêuticas juntamente com a terapia farmacológica.<sup>4,7</sup> Vários estudos demonstraram que intervenções psicossociais específicas melhoram a eficácia global do tratamento, oferecendo benefícios adicionais para o doente, familiares e cuidadores.<sup>4,7,10</sup>

**Tabela 8.** Tratamento de 1ª e 2ª linha na depressão bipolar.<sup>59</sup>

	Monoterapias	Terapia de combinação
Tratamento de 1ª linha	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estabilizadores de humor (lítio ou lamotrigina)</li> <li>▪ Antipsicóticos atípicos (quetiapina ou quetiapina <i>sustained release</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lítio ou valproato de sódio + Antidepressivo (bupropiona ou ISRS)</li> <li>▪ Olanzapina + ISRS</li> <li>▪ Lítio + valproato de sódio</li> </ul>
Tratamento de 2ª linha	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Valproato de sódio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lítio ou valproato de sódio + Lamotrigina</li> <li>▪ Quetiapina + ISRS</li> </ul>

Uma percentagem significativa de quadros depressivos poderá ser gerida em regime ambulatorio.<sup>10,59</sup> Contudo, o internamento deve ser ponderado nos casos de depressão grave com componente psicótico, se existir risco de suicídio e na ausência de suporte psicossocial significativo.<sup>4,10</sup>

### 2.8.3. Tratamento de Manutenção

A remissão da fase aguda da perturbação bipolar pode ser definida como o estado em que o indivíduo deixa de cumprir os critérios de diagnóstico da perturbação, o que muitas vezes significa que sintomas mais leves ou subclínicos podem continuar presentes.<sup>1,11,63</sup> Para muitos doentes, a verdadeira remissão não é atingida durante semanas, meses, ou mesmo anos, sugerindo que o chamado “tratamento agudo” deve ser continuado e ajustado, por um longo período de tempo.<sup>7,9,11,41</sup> Portanto, apesar do seu curso episódico, a perturbação bipolar requer um tratamento de manutenção a longo prazo para uma redução mais eficaz da frequência e severidade dos episódios de humor e conseqüentemente da mortalidade e morbidade associadas.<sup>4,6,11,64</sup>

Em geral, o tratamento de manutenção sucede à fase de continuação do tratamento de uma fase aguda maníaca, mista ou depressiva.<sup>11,62</sup> Os critérios para iniciar o tratamento de manutenção devem ser ponderados tendo em conta a gravidade clínica e social dos episódios, a probabilidade da sua recorrência e os respetivos riscos.<sup>62</sup>

De acordo com as normas da DGS, num doente com perturbação bipolar tipo I, a terapêutica farmacológica de manutenção deve ser efetuada após um primeiro episódio maníaco com grau de gravidade que implique comprometimento psicossocial e/ou legal importante, ou após dois ou mais episódios agudos (maníacos e depressivos) de menor gravidade.<sup>62</sup> Por outro lado, num doente com perturbação bipolar tipo II a terapêutica farmacológica de manutenção deve ser efetuada na presença (independentemente do número de episódios) de défice funcional significativo, evolução prolongada, antecedentes de episódios frequentes ou risco significativo de suicídio.<sup>62</sup>

Ao optar por um esquema terapêutico de manutenção é necessário ter em conta várias características do quadro clínico e particularidades do doente.<sup>7,10,62</sup> Assim, a escolha do esquema terapêutico de manutenção deve ter em conta a idade do doente, polaridade predominante, resposta a tratamentos prévios, preferência do doente e história de adesão a tratamentos anteriores, risco relativo e fatores precipitantes de recaída, fatores de risco orgânicos (doença renal, obesidade, diabetes, antecedentes cardiovasculares), género (o valproato de sódio deve ser evitado em mulheres em idade fértil ou sem contraceção adequada) e a existência de défice cognitivo.<sup>7,10,62</sup>

Existem evidências de que a polaridade do episódio inicial irá prever a polaridade do próximo episódio numa recaída subsequente e, portanto, deve ser tida em consideração na escolha das opções para o tratamento de manutenção.<sup>4,7,62,64</sup> Além disso, os doentes que responderam bem a um episódio agudo com um determinado tratamento têm uma maior probabilidade de se manter eutímicos com a continuação do mesmo tratamento, e, portanto, deve ser este o objetivo para todos os doentes com PB.<sup>4,7,10,62</sup>

Os fármacos mais utilizados no tratamento de manutenção da perturbação bipolar incluem os estabilizadores de humor (lítio, valproato e lamotrigina), antipsicóticos atípicos (olanzapina, aripirazol e quetiapina) e antiepiléticos (carbamazepina) (**tabela 9**).<sup>6,7,11,35,60,62,64</sup> Nos casos de ocorrência de episódios mistos, está recomendada a utilização de valproato de sódio e antipsicóticos atípicos, como terapia de manutenção.<sup>10,13,14</sup> Ao contrário do uso a longo prazo de estabilizadores de humor, após um episódio depressivo agudo decorrente de uma PB, não está indicada a manutenção terapêutica a longo prazo com antidepressivo, sendo geralmente recomendado apenas de forma temporária.<sup>7,62</sup> A lamotrigina está indicada como terapêutica de primeira linha em monoterapia ou em associação com um estabilizador de humor ou antipsicótico, quando predominarem os episódios depressivos da PB.<sup>62</sup> Assim, a lamotrigina poderá ser útil na perturbação bipolar tipo II, pela sua eficácia na prevenção de recidivas de episódios depressivos.<sup>62</sup> No entanto, na terapêutica da perturbação bipolar PB tipo I, cujo episódio depressivo tenha respondido ao tratamento com quetiapina, esta está indicada como primeira linha para a terapêutica de manutenção.<sup>62</sup>

**Tabela 9.** Tratamento de manutenção na Perturbação Bipolar segundo as normas da DGS.<sup>62</sup>

		Monoterapia	Terapia de combinação
Tratamento de 1ª linha	Predominância de sintomas maníacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estabilizadores de humor (lítio ou valproato de sódio)</li> <li>▪ Antipsicóticos atípicos (quetiapina, olanzapina ou aripirazol)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lítio + valproato de sódio</li> <li>▪ Lítio ou valproato de sódio</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>Antipsicótico atípico (olanzapina, quetiapina ou aripirazol)</li> </ul>
	Predominância de sintomas depressivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lamotrigina</li> <li>▪ Quetiapina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lamotrigina</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>Lítio ou valproato de sódio</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>Antipsicótico atípico (olanzapina, quetiapina ou aripirazol)</li> </ul>

Tratamento de 2ª linha	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carbamazepina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carbamazepina</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>▪ <b>Antipsicótico atípico</b> (aripirazol, olanzapina ou quetiapina)</li> </ul>
------------------------	---	---

A terapêutica farmacológica de manutenção deve ser acompanhada, sempre que possível, de medidas de psicoeducação e apoio psicológico, permitindo ao doente aprender a lidar com o stresse e ajudar a superar a doença.<sup>7,62</sup>

Relativamente ao tempo recomendado para terapêutica de manutenção da perturbação bipolar, a norma da DGS prevê um tempo mínimo de manutenção dos fármacos profiláticos, sem prejuízo de uma avaliação clínica caso a caso de:<sup>10,62</sup>

- Dois anos após o último episódio depressivo ou maníaco;
- Cinco anos em doentes com fatores de risco de recaída, nomeadamente história de recaídas frequentes ou episódios maníacos graves com sintomas psicóticos

Sendo a perturbação bipolar, por regra, uma condição crónica, o tratamento de manutenção constitui uma opção relevante e potencialmente preventiva de recaídas depressivas ou maníacas.<sup>6,10</sup> Deste modo, a sua adequada instituição irá permitir a redução dos sintomas subclínicos, redução do risco de suicídio, redução da frequência dos ciclos e da instabilidade de humor e uma consequente melhoria do funcionamento pessoal, profissional e social.<sup>7,62</sup>

#### 2.8.4. Estratégias Psicoterapêuticas

Embora o tratamento farmacológico seja a base do tratamento para PB, é hoje amplamente reconhecido que as intervenções psicossociais específicas (além da monitorização regular e tratamento de suporte) oferecem benefícios adicionais para o paciente, familiares e cuidadores.<sup>1,4,7,10</sup>

Estratégias psicossociais adjuvantes ao tratamento farmacológico, realizadas individualmente, em grupo ou num contexto familiar, mostraram-se ser eficazes no controlo de sintomas e prevenção de recaída de episódios de humor (**tabela 10**).<sup>1,4,6,7,10,65</sup> Todas estas abordagens têm como objetivo ajudar os doentes e as suas famílias a identificar possíveis precipitantes para episódios de humor e enfatizar a importância de se obter rapidamente ajuda durante os primeiros sinais de descompensação.<sup>4,6,7,19</sup>

Tabela 10. Estratégias psicoterapêuticas utilizadas na perturbação bipolar.

Estratégias Psicoterapêuticas	Objetivo
Psicoeducação	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Disponibilizar uma abordagem teórica e prática da doença.<sup>7,10</sup></li> <li>▪ Promover o envolvimento do doente na autogestão da doença.<sup>4</sup></li> <li>▪ Favorecer a adesão ao tratamento.<sup>6,7</sup></li> <li>▪ Promover a identificação precoce de sinais de recorrência.<sup>6,7</sup></li> <li>▪ Ensinar técnicas para uma melhor gestão do stresse associado à doença.<sup>4</sup></li> <li>▪ Promoção de hábitos de sono saudáveis.<sup>6,7</sup></li> </ul>
Terapia Cognitivo-comportamental	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Educar os doentes e familiares sobre o tratamento.<sup>7</sup></li> <li>▪ Identificar e modificar padrões de pensamento e comportamento inadequados ou negativos associados à doença.<sup>6,10,66</sup></li> <li>▪ Ajudar o doente na superação dos fatores stressantes associados à doença.<sup>21</sup></li> <li>▪ Diminuição do estigma.<sup>7</sup></li> </ul>
Terapia familiar	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Melhorar a comunicação familiar, desenvolvendo estratégias de resolução de problemas e de gestão da doença no sistema familiar.<sup>7,10</sup></li> <li>▪ Desenvolvimento de habilidades de comunicação e de resolução de problemas.<sup>6,67</sup></li> </ul>
Terapia interpessoal e de ritmo social	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abordar questões relacionadas com dificuldades interpessoais e de organização de hábitos de vida.<sup>10</sup></li> <li>▪ Ensinar habilidades sociais para melhorar a comunicação interpessoal.<sup>6</sup></li> <li>▪ Promover a regularização das rotinas diárias.<sup>7</sup></li> </ul>

Os alvos da intervenção psicossocial na PB incluem o funcionamento social, sintomas subclínicos, adesão ao tratamento, hospitalização, comorbilidades psiquiátricas, ritmos biológicos, e reconhecimento dos sintomas prodrômicos.<sup>1,6,7,19</sup>

Combinadas com a farmacoterapia específica, as intervenções psicossociais têm demonstrado eficácia na diminuição do risco de recaída e recorrência, na redução do número e duração das hospitalizações, na promoção da adesão ao tratamento e na redução do risco de suicídio.<sup>1,4,7,64,65,67</sup>

Portanto, uma abordagem multidisciplinar, combinando tratamento farmacológico e estratégias psicossociais, poderá trazer melhorias não só na estabilidade do humor como

também no funcionamento social, familiar, profissional e qualidade de vida geral, melhorando o prognóstico da PB a longo prazo.<sup>1,6,7,19,64,67</sup>

### 2.8.5. Eletroconvulsivoterapia

Tal como abordado na subsecção anterior, é globalmente aceite que as terapias não farmacológicas desempenham um papel fundamental na abordagem da PB.<sup>6,19,27</sup> Neste contexto, além das estratégias psicossociais, também a eletroconvulsivoterapia (ECT) tem demonstrado eficácia no tratamento agudo da mania, depressão bipolar e estados mistos.<sup>5,7,10,27</sup>

Apesar da sua eficácia e rapidez de ação, a ECT não é considerada uma intervenção de primeira linha no tratamento agudo da PB.<sup>6,10,27</sup> Isto devido a questões de segurança (potencial de viragem para mania) e ao estigma associado a um menor número de evidências científicas da sua eficácia, em comparação com outras opções terapêuticas.<sup>6,7,10</sup> Assim, a ECT é geralmente considerada tratamento de segunda linha após falha do tratamento farmacológico.<sup>6,7,27</sup> No entanto, estão previstas várias situações especiais em que o uso da ECT deve ser ponderado, nomeadamente no primeiro trimestre da gravidez, depressão psicótica e elevado risco de suicídio.<sup>7,10</sup>

Embora continue a ser pouco utilizada, a ECT constitui uma opção de tratamento segura e viável, embora normalmente só esteja disponível em centros terciários de saúde, dada a necessidade de anestesia geral.<sup>6,10</sup>

## 2.9. Evolução e Prognóstico

A PB é uma doença complexa e crónica caracterizada por uma grande variedade sintomática e marcada variabilidade em termos de evolução e prognóstico.<sup>2,4,10</sup> Esta variabilidade depende da frequência e duração dos episódios ao longo da vida, bem como da gravidade, tipo de sintomas e grau de recuperação entre os episódios.<sup>4,10,58,68</sup>

Assim, além da natureza episódica, a PB caracteriza-se por um curso muito variável ao longo da vida.<sup>4,7,48</sup> O primeiro episódio pode ser maníaco, hipomaniaco, misto ou depressivo.<sup>7,10</sup> No entanto, a PB inicia-se mais frequentemente por um episódio depressivo, decorrendo, em média, cerca de 5 anos até ao primeiro episódio maníaco.<sup>10</sup> Os episódios depressivos são também os mais prevalentes a longo prazo.<sup>4,7,10</sup> Estima-se que uma grande percentagem dos doentes com PB passe pelo menos metade da sua vida com um certo grau de sintomatologia depressiva.<sup>7</sup> As apresentações maníacas ou com características psicóticas são menos comuns no início, representando apenas cerca de 8 a 13% dos casos.<sup>10</sup>

Estudos recentes sugerem que a polaridade do episódio inicial pode prever a polaridade dos episódios subsequentes, apresentando importantes implicações clínicas e terapêuticas.<sup>7,10</sup> Um episódio inicial maníaco e com características psicóticas está associado a maior morbidade a

longo prazo, com períodos de descompensação e ciclos de mania/depressão mais frequentes.<sup>10,69</sup> Além disso, os doentes cujo episódio de humor é acompanhado de características psicóticas, apresentam sintomas residuais mais intensos, maiores défices cognitivos, maior compromisso do funcionamento psicossocial e adaptativo, maior probabilidade de recaída e maior risco de suicídio do que doentes bipolares sem psicose, independentemente da idade de início e número de hospitalizações anteriores.<sup>9,10,63,69</sup>

Outros fatores relacionados com uma resposta mais pobre ao tratamento e portanto pior prognóstico incluem má adesão à terapêutica, padrão de ciclos rápidos, ocorrência de episódios mistos, predominância de sintomas depressivos, início precoce da doença, elevadas taxas de recidiva e recuperação interepisódica incompleta, presença de comorbidades médicas e psiquiátricas, maior número de episódios anteriores e estados mais avançados da doença.<sup>7,9,10,17,37,58,68</sup> Com o passar do tempo, à medida que os doentes envelhecem, os intervalos entre os episódios de humor tendem a diminuir, verificando-se uma maior tendência à descompensação, com um limiar de sensibilidade aos fatores de desequilíbrio cada vez mais baixo.<sup>9,10</sup>

Por outro lado, menos anos de doença, melhor adesão à terapêutica, maiores habilitações e a presença de um bom suporte social estão relacionados com uma melhor recuperação funcional e portanto melhor prognóstico.<sup>9</sup>

A PB apresenta uma psicopatologia recorrente e muitas vezes persistente, com altas taxas de recidiva em cerca de três quartos dos doentes.<sup>7</sup> Por norma a recorrência de episódios de humor ocorre a uma média de pelo menos um episódio em cada 2 a 3 anos.<sup>27,64</sup> A remissão incompleta é frequente e a recuperação funcional parece suceder à recuperação sintomática, mesmo após um único episódio de humor.<sup>7,10</sup>



## Capítulo 3: Qualidade de Vida na Perturbação Bipolar

A evolução dos doentes com PB tem sido tradicionalmente avaliada pela informação clínica objetiva, tal como taxas de recidiva, número de hospitalizações e grau de redução dos sintomas.<sup>21,25,26</sup> No entanto, estudos recentes acerca da eficácia do tratamento na PB incluem medidas objetivas e subjetivas de bem-estar, incidindo sobre a perceção que os doentes têm da sua qualidade de vida.<sup>3,21,22,23,24,25,70,71</sup>

A qualidade de vida é um conceito amplo, de carácter multidimensional que se baseia nos vários domínios da vida do doente incluindo o bem-estar físico, emocional, social, económico e profissional.<sup>3,21,22,42,70</sup> A Organização Mundial da Saúde define qualidade de vida como “*a perceção do indivíduo em relação à sua posição na vida no contexto dos sistemas de cultura e de valores em que vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações*”.<sup>4,25,70,71</sup>

A qualidade de vida nos doentes com PB tem ultimamente recebido cada vez mais atenção.<sup>4,21,24,25,68</sup> Atualmente existe um grande interesse na avaliação da qualidade de vida na PB como um indicador de bem-estar.<sup>21,22,23,24,25,71</sup> A nível nacional esta preocupação é traduzida no Plano Nacional de Saúde Mental de 2007-2016 onde se pode ler que “*os estudos epidemiológicos mais recentes demonstram que as perturbações psiquiátricas e os problemas de saúde mental se tornaram a principal causa de incapacidade e uma das principais causas de morbilidade, nas sociedades atuais. A carga das perturbações mentais (...) foi seriamente subestimada no passado, devido ao facto de as abordagens tradicionais apenas considerarem os índices de mortalidade, ignorando o número de anos vividos com incapacidade provocada pela doença. Das 10 principais causas de incapacidade, 5 são perturbações psiquiátricas*”.<sup>72</sup>

Existe uma ampla gama de questionários para avaliar a qualidade de vida, sendo o mais comumente utilizado o Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey (SF-36).<sup>4,25,68</sup> O SF-36, contém oito subescalas que avaliam o funcionamento físico, limitações do funcionamento social e emocional, dor, saúde mental, vitalidade e saúde em geral.<sup>4</sup>

Vários estudos têm demonstrado que a qualidade de vida nos doentes bipolares é substancialmente inferior à observada na população em geral, particularmente nas áreas de bem-estar emocional e psicossocial.<sup>4,7,22,41,42,68,70,73</sup> Além disso, o impacto da PB sobre a qualidade de vida é semelhante, ou superior, ao impacto de várias doenças crónicas como esclerose múltipla, asma, doença renal crónica e artrite reumatoide.<sup>22,42,68</sup>

Uma série de variáveis demográficas e clínicas estão relacionadas com a baixa qualidade de vida verificada nos doentes com PB.<sup>7,21,22,24,42,68</sup> Dentro destas, as que mais contribuem para uma má qualidade de vida incluem: doença de duração prolongada, idade jovem de início, ideação e tentativas de suicídio, pobre insight, abuso de álcool ou drogas, perturbação de ansiedade coexistente, número de episódios de humor, número de hospitalizações, gravidade dos sintomas atuais, baixos níveis de escolaridade, atraso no estabelecimento do diagnóstico e ausência de um bom suporte social.<sup>2,21,22,26,41,68</sup>

Os episódios depressivos estão associados a um maior impacto na vida profissional, familiar e social, quando comparados com os episódios maníacos e hipomaníacos.<sup>3,25,42,68,70</sup> Uma das razões que pode explicar esta relação é o facto dos doentes bipolares passarem consideravelmente mais tempo com sintomas depressivos do que com sintomas de elevação do humor.<sup>10,19</sup> No entanto, apesar de os episódios maníacos e hipomaníacos apresentarem menor impacto sobre a perceção da qualidade de vida em comparação com episódios depressivos, o seu impacto é ainda evidente quando comparado com a população em geral.<sup>3</sup> Os sintomas maníacos, podem influenciar a qualidade de vida de uma forma bimodal.<sup>24</sup> A mania grave está associada a maior satisfação com a qualidade de vida, devido ao estado de espírito elevado, julgamento prejudicado, e falta de insight, enquanto a mania leve está associada a reduzida satisfação com a qualidade de vida, provavelmente, devido ao estigma associado à doença.<sup>24,74</sup>

Mesmo os doentes bipolares eutímicos podem apresentar um compromisso significativo ao nível do funcionamento ocupacional, relações interpessoais, desempenho cognitivo, autonomia e finanças.<sup>7,24,25</sup> De facto, a recuperação de um doente bipolar vai muito além da simples recuperação sintomática. Harvey define recuperação como *"um objetivo de amplo espectro com vários recursos, cada um dos quais é obrigado a verificar se o doente recuperou. Isso inclui alcançar a remissão sintomatológica, funcional, prevenção de recaída ou recorrência e, finalmente, uma melhoria subjetiva da qualidade de vida"*.<sup>25</sup>

A PB tem sido consistentemente associada a incapacidade e compromisso da vida pessoal, familiar e profissional.<sup>7,22,67</sup> Os doentes bipolares apresentam cerca de duas a três vezes maior probabilidade de se divorciarem e cerca de duas vezes maior probabilidade de perder o seu estatuto profissional, em comparação com a população em geral.<sup>4,7,67</sup> De um modo geral, os doentes com PB apresentam pior qualidade de vida em todos os seus domínios quando comparados com a população saudável.<sup>4,7,22,41,42,68,70</sup> Além dos sintomas de humor, vários outros fatores contribuem para este impacto na qualidade de vida, nomeadamente os défices cognitivos, efeitos adversos da medicação, estigma e discriminação relacionados com a doença.<sup>19,24,26,67,74</sup>

Tomados em conjunto, todos estes dados destacam a existência de uma relação complexa e multifacetada entre a PB e qualidade de vida.<sup>22</sup> Assim, o tratamento efetivo da PB deve

centrar-se numa perspetiva biopsicossocial visando não só a redução dos sintomas de humor como também a otimização da qualidade de vida do doente.<sup>21,24,64,70,71</sup>

### 3.1. Impacto na Vida do doente

#### 3.1.1. Consequências Funcionais

Apesar dos episódios de humor serem o traço mais característico da PB, estudos recentes têm valorizado cada vez mais os elementos não-afetivos envolvidos na psicopatologia desta perturbação.<sup>21,25,75</sup> Evidências demonstram que a recuperação funcional completa é inferior a 50%, mesmo quando se considera os doentes bipolares eutímicos, ficando muito aquém da recuperação sintomática.<sup>9,23,41,42</sup>

Nas últimas décadas temos assistido à emergência de um consenso geral acerca da presença de défices cognitivos nos doentes com PB, não só na fase ativa da doença, como também durante a remissão.<sup>1,23,63,76</sup> Estudos acerca dos défices cognitivos na PB são cada vez mais comuns devido à importância clínica que apresentam por interferirem com a capacidade funcional dos doentes.<sup>19,63,75</sup> De facto, um funcionamento cognitivo adequado é necessário para tornar o doente mais apto para lidar com os seus sentimentos e pensamentos, para aumentar a adaptação psicológica a determinadas situações sociais e para melhorar as relações sociais, resultando numa melhor qualidade de vida.<sup>21,23,24</sup> Doentes com PB apresentam défices cognitivos mesmo no período eutímico, que parecem afetar negativamente a qualidade de vida e o funcionamento global.<sup>1,19,21,23,51</sup>

Os domínios cognitivos afetados na PB incluem funções executivas, memória verbal, atenção, velocidade de processamento e, mais recentemente, a cognição social (que será abordada com maior detalhe na secção seguinte).<sup>23,50,51,63,69,73,76,77</sup> O impacto da PB sobre a função cognitiva dos doentes pode ser influenciado pela idade de início, tratamentos farmacológicos, resposta individual ao tratamento, fatores de risco familiares, características clínicas e, tal como os sintomas afetivos, pela sazonalidade.<sup>23,63</sup> Um maior declínio cognitivo tem sido associado a menor escolaridade, história de episódios com características psicóticas, início precoce da doença, maior número de episódios e maior duração da doença.<sup>23,63,69</sup>

Estas associações podem refletir um processo de doença progressivo, aumentando o grau de alterações cognitivas ao longo do tempo.<sup>7,23</sup> A evidência da neurodegeneração progressiva inclui a presença de défices cognitivos persistentes durante os períodos de eutímia.<sup>1,7,23,51</sup> No entanto, até que ponto a disfunção cognitiva na PB precede o aparecimento clínico, não é inteiramente conhecido.<sup>35</sup> A deterioração do estado clínico e funcional pode ser consequência de um processo neurobiológico, mas, por outro lado, as consequências psicossociais associadas à cronicidade da doença podem causar deterioração clínica, independentemente do processo neurodegenerativo primário.<sup>7</sup>

Pelo seu significado clínico e funcional, é de particular importância o conhecimento destes défices cognitivos.<sup>7,23</sup> As intervenções cognitivas em conjunto com os estabilizadores de humor e antipsicóticos atípicos podem reduzir os défices cognitivos em determinados domínios e apresentar assim um impacto positivo sobre o funcionamento global e qualidade de vida.<sup>21,63)</sup>

### 3.1.2. Cognição Social

Vários estudos têm sugerido que a cognição social é um importante preditor de funcionamento psicossocial nas perturbações neuropsiquiátricas, incluindo na PB.<sup>26,53,78</sup>

Cognição social é um processo neurobiológico que permite às pessoas processar a informação social.<sup>52,53,78</sup> Ou seja, refere-se ao modo como percebemos, interpretamos e respondemos à informação socio-emocional, incluindo ações, emoções e intenções.<sup>52,53</sup> A construção da cognição social envolve vários domínios, incluindo o processamento emocional (capacidade de identificar e avaliar as emoções exibidas pelos outros), o conhecimento das normas sociais, a tomada de decisão, o efeito de recompensa ou punição perante determinado comportamento e a capacidade de atribuir estados mentais, tais como crenças, desejos e objetivos a si mesmo e aos outros.<sup>52,53,78</sup>

A cognição social pode ser dividida em processos de baixo nível que envolvem o reconhecimento e perceção da informação socio-emocional, incluindo a expressão facial, entoação vocal e gestos, e processos de alto nível que incluem a atribuição do estado mental, empatia, e regulação emocional.<sup>52</sup>

Vários aspetos da cognição social têm sido estudados na PB, mas o foco têm sido os défices na capacidade de reconhecer e responder às emoções.<sup>26,53,78</sup> A perceção da emoção é considerada o primeiro passo na resposta às emoções dos outros.<sup>78</sup> Doentes bipolares com compromisso das habilidades de cognição social envolvem-se, com mais frequência, em situações sociais stressantes devido à sua incapacidade de “ler” o que está a acontecer, de pesar os riscos envolvidos numa determinada situação social, ou de tomar a decisão correta.<sup>26,53</sup> Assim, a diminuição da capacidade de reconhecer expressões faciais com precisão, característica da PB, está associada a pior funcionamento social e portanto pior prognóstico.<sup>26,78</sup>

Pelo exposto, uma avaliação adequada da cognição social é de extrema importância dada a sua relevância clínica, funcional, terapêutica e prognóstica.<sup>26,53</sup>

### 3.1.3. Relações Interpessoais

Doentes com PB apresentam um marcado compromisso das competências sociais, o que agrava o impacto da doença no funcionamento social.<sup>17,22,79</sup> Por norma, pessoas com PB têm menos interações sociais e menores redes sociais em comparação com os indivíduos saudáveis.<sup>17,79</sup> Além disso apresentam menor probabilidade de atingir certas metas sociais, como o casamento ou relacionamentos equivalentes.<sup>79</sup> Esta perda de funcionamento social prejudica as famílias cuidadoras o que, por sua vez, pode afetar negativamente a evolução clínica do doente.<sup>67</sup>

Estudos demonstraram que a maioria dos danos nas relações sociais associados à PB ocorre durante os episódios de mania.<sup>22,67</sup> Os comportamentos maníacos com maior impacto sobre as relações familiares e sociais incluem o comportamento agressivo e violento, irritabilidade, comportamento inadequado, desinibição, hipersexualidade, baixo controlo dos impulsos e presença de características psicóticas.<sup>22,38,67,79</sup>

Os familiares, que muitas vezes são também cuidadores, acabam por sofrer as consequências da doença, verificando-se elevadas taxas de divórcios e rutura de relações de longa data.<sup>22,67</sup> Alguns autores definem os casamentos com pessoas bipolares como "*intermitentemente incompatíveis*", uma vez que se tornam instáveis durante os períodos de doença.<sup>67</sup>

Em geral, a incapacidade social é a regra e não a exceção, na PB, implicando maior probabilidade de recaída e conseqüentemente pior prognóstico.<sup>79</sup> Portanto, estratégias psicoterapêuticas que visam melhorias funcionais podem ser eficazes para melhorar o funcionamento social na PB, afetando positivamente o prognóstico e a qualidade de vida.<sup>1,79</sup>

### 3.1.4. Impacto na Vida Profissional

Embora os sintomas da PB sejam conhecidos há várias décadas, apenas recentemente se tem dado atenção à compreensão do impacto da doença sobre o funcionamento psicossocial do doente.<sup>4,24,71</sup> Tal como abordado no início do capítulo, a PB tem sido consistentemente associada a incapacidade e compromisso da vida pessoal, familiar e profissional.<sup>7,22,35,67</sup>

A PB está associada a altas taxas de desemprego, salários potencialmente perdidos e dificuldades relacionadas com o trabalho, mesmo entre os licenciados.<sup>4,7,26</sup> Esta incapacidade laboral tem sido associada ao nível de funcionamento cognitivo, severidade dos sintomas, história de hospitalizações, grau de recuperação interepisdódica, efeitos adversos da medicação, abuso de álcool e drogas e grau de escolaridade.<sup>4,17</sup> De todas as variáveis sociodemográficas, apenas o nível de escolaridade foi independentemente associado à incapacidade laboral.<sup>17</sup> De acordo com estudos anteriores, quanto maior o nível de escolaridade menor foi a probabilidade de um paciente se tornar incapaz. No entanto, entre os doentes que mantiveram a capacidade de trabalho, os de maior grau de escolaridade foram mais afetados no seu desempenho profissional.<sup>17</sup>

A incapacidade laboral, transitória ou permanente, irá interferir com as rotinas diárias dos doentes com PB e afetar negativamente a sua qualidade de vida, devendo ser considerada um importante alvo do tratamento.<sup>26</sup>

### 3.1.5. Risco de Suicídio

Entre todas as condições psiquiátricas, a PB apresenta o maior risco de tentativas e concretização de suicídio.<sup>80</sup>

Estima-se que cerca de um terço a metade dos doentes com PB apresentem, pelo menos, uma tentativa de suicídio durante toda a vida, e que cerca de 15% morram por suicídio.<sup>6,7,9,29</sup> Além disso, os doentes com PB, são mais propensos do que a população em geral a completar as tentativas de suicídio, como demonstrado pela maior proporção entre consumação de suicídio/tentativa de suicídio (aproximadamente 1:3), em comparação com a população em geral (cerca de 1:20).<sup>7,19</sup> De facto, a PB pode ser responsável por cerca de um quarto de todos os suicídios consumados.<sup>9</sup> Este risco de suicídio pode ser maior na PB tipo II do que na PB tipo I, tendo em conta a maior preponderância de depressão recorrente severa.<sup>6,7,9</sup> Em geral, as mulheres tentam o suicídio mais frequentemente do que os homens, mas os homens mais frequentemente morrem por suicídio.<sup>81</sup>

O principal fator de risco para a concretização de suicídio é a história de tentativas anteriores de suicídio.<sup>29</sup> Outros fatores de risco incluem episódio depressivo recente, comorbilidade com perturbação de ansiedade e de personalidade borderline, abuso de substâncias, comportamento impulsivo e irritável, história familiar de tentativas e concretização de suicídio, PB de início precoce e eventos traumáticos em idade jovem.<sup>6,7,9,29,37,80,81,82,83</sup> Além disso, a suscetibilidade para o desenvolvimento de tentativas e concretização de suicídio é superior no sexo masculino e nos casos em que o primeiro episódio de doença foi depressivo.<sup>7,29,80,82,83</sup>

Os episódios depressivos e os episódios mistos apresentam maior risco de suicídio quando comparados com os episódios maníacos puros.<sup>6,7,19,29,82</sup> As diferentes polaridades de humor podem contribuir de formas diferentes para o comportamento suicida.<sup>80,82</sup> Estudos de neuroimagem sugerem que os episódios depressivos estão associados a uma redução da atividade das redes neuronais do córtex pré-frontal.<sup>50,80,82</sup> Estas redes estão associadas à forma como o futuro é avaliado. Deste modo, a redução da sua atividade pode contribuir para o desenvolvimento de sentimentos de desânimo e desespero, que são importantes preditores de comportamentos suicidas.<sup>82</sup> Por outro lado, durante os episódios de mania, alteram-se as redes neuronais associadas à perceção dos riscos e tomada de decisões, o que pode estar associada à impulsividade que, por si só, constitui um fator de risco para o comportamento suicida.<sup>80,82</sup> Assim, a combinação de dificuldade para tomar decisões, sentido de desânimo e desespero, e uma visão negativa sobre o futuro, pode contribuir para sustentar e ampliar os comportamentos suicidas nos doentes com PB.<sup>82</sup>

A taxa mais elevada de comportamentos suicidas durante ou na sequência de um episódio depressivo e estados mistos, pode, igualmente, estar relacionada com a diferente resposta e eficácia do tratamento.<sup>82</sup> De facto, a depressão resistente ao tratamento é bastante prevalente na PB uma vez que os antidepressivos podem, não só ser ineficazes, como também precipitar uma viragem maníaca e aceleração do ciclo.<sup>7,10,59,79</sup>

Tem sido dada uma crescente atenção ao potencial do lítio na redução do risco de suicídio na PB.<sup>29,35,80,83</sup> Na década de 1990 investigações sistemáticas revelaram que a frequência de suicídios e de tentativas de suicídio foi cerca de 10 a 15 vezes inferior nos doentes que receberam tratamento profilático com lítio em comparação com os doentes que não receberam tal tratamento.<sup>35</sup> Em geral, é atualmente aceite que a utilização do lítio no tratamento de doentes com PB, ofereça uma vantagem potencial, uma vez que, mesmo em níveis vestigiais, o lítio parece ser capaz de conferir propriedades anti suicidas, reduzindo assim o risco de suicídio.<sup>7,29,80,83</sup>

Também as estratégias psicoterapêuticas têm demonstrado eficácia na redução do risco de suicídio, através da educação dos doentes e família, no sentido de os ajudar a compreender e a gerir as consequências da doença.<sup>4,7,29</sup> Educar os doentes e os seus cuidadores acerca do risco de suicídio na PB, é uma parte importante do plano de tratamento a longo prazo.<sup>10,29,67</sup> Esta educação deve envolver a discussão da importância dos tratamentos a longo prazo na redução do risco de suicídio, a identificação dos sinais precoces de recaída, o ensino de técnicas de gestão de stresse e o desenvolvimento de um plano de ação para quando surgirem os sintomas prodrómicos.<sup>4,7,29</sup>

Tomados em conjunto, todos estes dados destacam a importância do tratamento eficaz dos sintomas de humor na PB, de modo a combater o risco aumentado de suicídio nestes doentes.<sup>19</sup>

### **3.2. Impacto na Vida do cuidador**

Além de causar sofrimento aos doentes, a PB apresenta um profundo impacto na vida dos familiares e cuidadores.<sup>1,19,38,67</sup> O papel do cuidador é difícil, muitas vezes angustiante e frequentemente afeta a sua saúde e qualidade de vida.<sup>1,67</sup>

A cronicidade e incapacidade características da PB representam um desafio significativo para os cuidadores e familiares, de tal forma que todos os cuidadores e familiares de pessoas afetadas relatam uma elevada sobrecarga associada à doença.<sup>1,19,67</sup> Em comparação com outras doenças crónicas, tais como a esquizofrenia, demência e perturbação depressiva major, os familiares e cuidadores de doentes com PB apresentam uma maior sobrecarga relacionada com um maior dispêndio de tempo e dinheiro, bem como maior stresse e angústia provocados pela doença.<sup>1,67</sup>

Cuidadores de doentes com PB relataram elevados níveis de stresse, pior saúde geral, altos níveis de instabilidade emocional, maior utilização dos serviços de saúde e elevada incidência de sintomas psiquiátricos como humor deprimido.<sup>1,19,67</sup>

Além disso, a responsabilidade de cuidar um doente com PB compromete os papéis sociais desempenhados pelos cuidadores.<sup>1,67</sup> Vários estudos concluíram que a maioria dos cuidadores que trabalha fora casa sente a necessidade de reduzir o seu horário de trabalho ou de se ausentar durante os episódios de doença.<sup>67</sup> Do mesmo modo, cerca de um terço dos cuidadores sofrem uma redução no seu salário desde o início da doença.<sup>67</sup>

Evidências demonstram que maiores níveis de sobrecarga estão relacionados com determinados comportamentos do doente, tais como agressividade, desinibição, hiperatividade, gastos impulsivos e ideação e tentativas de suicídio.<sup>1,38,67</sup> Além disso foi demonstrado que a sobrecarga aumenta com o aumento da idade do doente, do número de episódios de doença e recidivas, do número de hospitalizações e da duração da prestação de cuidados.<sup>1,38,67</sup>

O grau de sobrecarga vivenciada pelos cuidadores deve alertar os profissionais de saúde para a importância de iniciar um tratamento com máxima eficácia, incluindo estratégias psicoterapêuticas que irão ajudar a minimizar o impacto dos sintomas sobre os cuidadores.<sup>1,7,67</sup> A falta de informação por parte dos cuidadores em relação à doença pode afetar negativamente a capacidade de lidar com os doentes.<sup>1,67</sup> Portanto, existe a necessidade de compreender melhor a visão dos cuidadores e as percepções pessoais dos fatores stressantes que surgem como consequência de cuidar de alguém com PB.<sup>67</sup> Só desta forma será possível o desenvolvimento de intervenções práticas adequadas, que valorizem o apoio e colaboração da família e cuidadores, como parte integrante de um tratamento bem-sucedido.<sup>7,67</sup>

## Capítulo 4: Custos da Perturbação Bipolar

A PB impõe elevados custos económicos e psicossociais para os doentes e cuidadores, bem como para a sociedade em geral.<sup>7,8,16,19,73</sup> Apesar dos avanços no tratamento, a PB continua associada a elevada incapacidade funcional e psicossocial, constituindo a sexta principal causa de incapacidade em todo mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde.<sup>4,11,15,19</sup>

Evidências recentes sugerem que os custos mensais, por doente com PB, são superiores aos custos de qualquer doente com qualquer outro diagnóstico médico ou psiquiátrico, à exceção dos doentes com diabetes e doença arterial coronária concomitante.<sup>11,19</sup> De facto, segundo vários estudos, os doentes com PB apresentam custos relacionados com cuidados de saúde cerca de quatro vezes superiores à população em geral.<sup>13</sup>

Um estudo realizado na Europa estimou os custos anuais da PB, diretos e indiretos, em cerca de 431.500.000 euros.<sup>7</sup> Destes, menos de 20% estão associados aos custos diretos do tratamento.<sup>11,19</sup>

Entende-se por custos diretos, as despesas relacionadas com o tratamento hospitalar e ambulatorial, bem como as despesas não relacionadas com os tratamentos, tais como a utilização do sistema de justiça criminal.<sup>7,11,19</sup> Do total de custos diretos, apenas cerca de 40% se relacionam diretamente com a doença, estando os restantes 60% relacionados com a presença de comorbilidades.<sup>11</sup>

Os custos indiretos compreendem as despesas relacionadas com a perda de produtividade, não só dos doentes, mas também dos seus familiares, devido às suas responsabilidades enquanto cuidadores, e com as taxas de suicídio e mortalidade associadas.<sup>7,11,19</sup>

Em geral, os sintomas depressivos são responsáveis por uma maior proporção dos custos globais da PB em comparação com os episódios maníacos ou mistos. Isto pode dever-se ao maior custo indireto associado à depressão (que é mais prevalente do que os episódios de elevação de humor) e à perda de produtividade.<sup>11</sup> No entanto, os custos diretos associados aos sintomas maníacos ou mistos são superiores aos da depressão, uma vez que apresentam despesas relacionadas com o tratamento hospitalar mais elevadas.<sup>11</sup>

Portanto, além das elevadas taxas de morbilidade e mortalidade, a PB está associada a custos muito elevados, especialmente nos casos de início precoce e nos casos de difícil controlo sintomático, por tratamento inadequado ou tratamento de início tardio.<sup>19,20</sup>



## Capítulo 5: Conclusões e Perspetivas Futuras

Pela sua natureza crónica e incapacitante, a PB tem sido consistentemente associada a uma baixa qualidade de vida, tanto na fase ativa de doença como no período eutímico. Doentes com PB apresentam uma qualidade de vida substancialmente inferior à observada na população em geral, particularmente nas áreas de bem-estar emocional e psicossocial, com importantes repercussões na vida social, familiar e profissional.

As variáveis clínicas e demográficas associadas a um maior prejuízo nas relações familiares e sociais e, portanto, pior qualidade de vida são: presença de características psicóticas, pobre insight, comportamento agressivo e violento, marcada desinibição sexual, presença de défices cognitivos, ideação e tentativas de suicídio, padrão de ciclos rápidos, estados mistos, presença de comorbilidades médicas e psiquiátricas, idade jovem de início, fatores de vida stressantes, ausência de um bom suporte social, baixos níveis de escolaridade, má adesão à terapêutica e atraso no estabelecimento do diagnóstico.

As variações de humor, traço característico da PB, influenciam as sensações, emoções e comportamento do doente com um significativo impacto negativo não só para este e seus familiares, como também para a sociedade em geral.

Além dos sintomas afetivos, vários outros fatores não-afetivos influenciam a perceção que os doentes têm da sua qualidade de vida. Doentes com PB apresentam défices cognitivos mesmo durante o período eutímico, nomeadamente nos seguintes domínios: funções executivas, memória verbal, atenção, velocidade de processamento e cognição social. Este compromisso cognitivo, presente em todas as fases da doença, afeta negativamente a qualidade de vida e o funcionamento global do doente. Os familiares, que muitas vezes são também cuidadores, acabam por sofrer as consequências da doença o que, por sua vez, afeta negativamente a evolução clínica do doente. De facto, o tratamento efetivo da perturbação bipolar deve centrar-se numa perspetiva biopsicossocial, tendo como alvo não apenas o controlo dos sintomas afetivos mas também o alcance de um bom funcionamento em todos os domínios prejudicados, de modo a otimizar a qualidade de vida do doente e, conseqüentemente, dos seus familiares.

Tendo em conta os fatos mencionados, existe uma necessidade crescente de esclarecimento sobre a magnitude, relevância clínica e impacto dos fatores não afetivos envolvidos na PB. Só com uma avaliação mais aprofundada destes fatores será possível o desenvolvimento de

estratégias oportunas que permitam diminuir o impacto da doença na qualidade de vida dos doentes e dos seus familiares. Só assim será possível reduzir a morbilidade e mortalidade associadas à PB, melhorar a adesão e resposta à terapêutica e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico a longo prazo.

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”*

Madre Teresa de Calcuta

## Bibliografia

1. Erten E, Alpman N, Ozdemir A, Fistikci N. the Impact of Course and Episode Features of Bipolar Disorder on Caregiver Burden. *Turkish J Psychiatry*. 2013;1-9.
2. Hawke LD, Velyvis V, Parikh S V. Bipolar disorder with comorbid anxiety disorders: impact of comorbidity on treatment outcome in cognitive-behavioral therapy and psychoeducation. *Int J Bipolar Disord*. 2013;1(1):15.
3. Jansen K, Campos Mondin T, Azevedo Cardoso T De, Costa Ores L Da, De Mattos Souza LD, Tavares Pinheiro R, et al. Quality of life and mood disorder episodes: Community sample. *J Affect Disord*. 2013;147:123-7.
4. Young A, Ferrier I, Michalak E, editors. *Practical Management of Bipolar Disorder*. Cambridge University Press; 2010.
5. Stovall J, Keck P, Solomon D. *Bipolar disorder in adults: Pharmacotherapy for acute mania and hypomania*. wolters Kluwe. 2015;1-18.
6. Brenner CJ, Shyn SI. *Diagnosis and Management of Bipolar Disorder in Primary Care*. Med Clin North Am. Elsevier Inc; 2014;98(5):1025-48.
7. Vieta E, editor. *Managing bipolar disorder in clinical practice*. Third edit. Springer Healthcare; 2013.
8. De Lima MS, Tassi J, Novo IP, Mari JDJ. Epidemiologia do transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clinica*. 2005;32:15-20.
9. Psychiatric AA. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. Fifth. Artmed, editor. American Psychiatric Publishing; 2014.
10. Saraiva CB, Cerejeira J. *Psiquiatria Fundamental*. Lidel, editor. 2014.
11. Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell'Osso MC, et al. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;148:161-9.
12. Henry C, Antonoil B, Desage A. Multiplicity of syndromes associating manic and depressive symptoms: the need for a dimensional approach. *Encephale*. Elsevier; 2006;32:351-5.
13. Hu J, Mansur R, Mcintyre RS. Mixed Specifier for Bipolar Mania and Depression: Highlights of DSM-5 Changes and Implications for Diagnosis and Treatment in Primary Care. 2014;16(2).

14. Vieta E, Valentí M. Mixed states in DSM-5: Implications for clinical care, education, and research. *J Affect Disord.* Elsevier; 2013;148(1):28-36.
15. Simhandl C, Radua J, König B, Amann BL. The prevalence and effect of life events in 222 bipolar I and II patients: A prospective, naturalistic 4 year follow-up study. *J Affect Disord.* Elsevier; 2015;170:166-71.
16. Andreazza AC, Young LT. The neurobiology of bipolar disorder: identifying targets for specific agents and synergies for combination treatment. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17:1039-52.
17. Gutiérrez-Rojas L, Jurado D, Gurpegui M. Factors associated with work, social life and family life disability in bipolar disorder patients. *Psychiatry Res.* Elsevier Ireland Ltd; 2011;186(2-3):254-60.
18. Philipa R, Rebecca C, Catherine H, Robert R, Guy G. The common bipolar phenotype in young people. *Int J Bipolar Disord.* 2013;1(1):1-6.
19. Miller S, Dell'Osso B, Ketter T a. The prevalence and burden of bipolar depression. *J Affect Disord.* Elsevier B.V.; 2014;169:S3-11.
20. Faedda GL, Serra G, Marangoni C, Salvatore P, Sani G, Vázquez GH, et al. Clinical risk factors for bipolar disorders: A systematic review of prospective studies. *J Affect Disord.* Elsevier; 2014;168:314-21.
21. Mackala SA, Torres IJ, Kozicky J, Michalak EE, Yatham L. Cognitive performance and quality of life in bipolar disorder. *Can J Psychiatry - Rev Can Psychiatr.* Elsevier; 2014;168:119-24.
22. Michalak EE, Yatham LN, Kolesar S, Lam RW. Bipolar disorder and quality of life: A patient-centered perspective. *Qual Life Res.* 2006;15:25-37.
23. Pattanayak RD, Sagar R, Mehta M. Neuropsychological performance in euthymic Indian patients with bipolar disorder type I: Correlation between quality of life and global functioning. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66:553-63.
24. Xiang YT, Li LJ, Zhou JJ, Wang CY, Dixon LB, Dickerson F, et al. Quality of Life of Patients With Euthymic Bipolar Disorder and Its Associations With Demographic and Clinical Characteristics, Psychopathology, and Cognitive Deficits. *Perspect Psychiatr Care.* 2014;50:44-50.
25. Subero MM, Berk L, Dodd S, Kulkarni J, De Castella A, Fitzgerald PB, et al. To a broader concept of remission: Rating the health-related quality of life in bipolar disorder. *J Affect Disord.* Elsevier; 2013;150(2):673-6.

26. Fulford D, Peckham AD, Johnson K, Johnson SL. Emotion perception and quality of life in bipolar i disorder. *J Affect Disord.* Elsevier; 2014;152-154:491-7.
27. Manji HK, Zarate CA, editors. *Behavioral Neurobiology of Bipolar Disorder and its Treatment.* Springer; 2011.
28. Young M, Galvan T, Reidy B, Pescosolido M, Kim K, Seymour K, et al. Family Functioning Deficits in Bipolar Disorder and ADHD in Youth. October. 2013;28(3):4439-48.
29. Miller C, Bauer MS. Excess Mortality in Bipolar Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16.
30. Maletic V, Raison C. Integrated Neurobiology of Bipolar Disorder. *Front Psychiatry.* 2014;5(August):1-24.
31. Alberto J, Oddone K. História da caracterização nosológica do transtorno bipolar. *Psiquiatria Clínica.* 2005;32:7-14.
32. Terao T. Bipolar spectrum: Relevant psychological and biological factors. *World Journal Psychiatry.* 2012;2(5):71.
33. Akiskal HS. The Emergence of the Bipolar Spectrum : Validation Along Clinical Epidemiologic and Familial Genetic Lines . 2015;1-13.
34. Eid L, Heim K, Doucette S, McCloskey S, Duffy A, Grof P. Bipolar disorder and socioeconomic status: what is the nature of this relationship? *Int J Bipolar Disord.* 2013;1(1):9.
35. Akiskal HS, Tohen M, editors. *Bipolar Psychopharmacotherapy.* Second Edi. Wiley-Blackwell; 2011.
36. Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord.* Elsevier B.V.; 2014;169:S12-6.
37. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Ninth. Wolters Kluwer; 2009.
38. Beentjes T a a, Goossens PJJ, Poslawsky IE. Caregiver Burden in Bipolar Hypomania and Mania: A Systematic Review. *Perspect Psychiatr Care.* 2012;48:187-97.
39. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 - Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas.* Tradução de Dorgival Caetano. Porto Alegre: Editora Artes Médicas, 1993.
40. Sani G, Vöhringer P a, Napoletano F, Holtzman NS, Dalley S, Girardi P, et al. Koukopoulos' diagnostic criteria for mixed depression: A validation study. *J Affect Disord.* 2014;164:14-8.

41. Michalak EE, Torres IJ, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. The relationship between clinical outcomes and quality of life in first-episode mania: A longitudinal analysis. *Bipolar Disord.* 2013;15(2):188-98.
42. Kim YS, Cha B, Lee D, Kim SM, Moon E, Park CS, et al. The relationship between impulsivity and quality of life in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Investig.* 2013;10:246-52.
43. Cosgrove VE, Suppes T. Informing DSM-5: biological boundaries between bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *BMC Med.* 2013;11:127.
44. Dios C De, Manuel J, Colom F, Moreno C, Vieta E. Bipolar disorders in the new DSM-5 and ICD-11 classifications &. 2014;7(4):179-85.
45. Almeida S. Os Estados Mistos: Cem anos depois de Emil Kraepelin. *PsyLOGOS.* 2007;56-63.
46. Faedda GL, Marangoni C, Reginaldi D. Depressive mixed states: A reappraisal of Koukopoulos'criteria. *Artmed, editor. J Affect Disorder.* 2015.
47. Ponte G, Paiva A, Lobo M. Um Caso de Mania Refractária ao Tratamento. *PsyLOGOS.* 2009;18-24.
48. Del Porto JA, Versiani M. Bipolar disorder: treating the acute episode and planning the maintenance. *J Bras Psiquiatr.* 2005;54(Versiani M):84-8.
49. Horesh N, Iancu I. A comparison of life events in patients with unipolar disorder or bipolar disorder and controls. *Compr Psychiatry.* Elsevier Inc.; 2010;51(2):157-64.
50. Bonnin CM, Martínez-Aran a, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Franco C, Pacchiarotti I, et al. Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010;38(4):223-8.
51. Martínez-Arán A, Torrent C, Solé B, Bonnín CM, Rosa AR, Sánchez-Moreno J, et al. Functional remediation for bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2011;7:112-6.
52. Lee J, Altshuler L, Glahn D, Miklowitz D, Ochsner K, Green M. Social and Nonsocial Cognition in Bipolar Disorder and Schizophrenia : Relative Levels of Impairment. *Am J Psychiatry.* 2013;170(3):1-15.
53. Colom F. Social cognition and its potential role in bipolar disorder roughening: An editorial comment to Samamé C, Matino DJ, Strejilevich S. "Social cognition in euthymic bipolar disorder: Systematic review and meta-analytic approach" (1) Editorial comment. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125:264-5

54. Hosang GM, Korszun A, Jones L, Jones I, McGuffin P, Farmer AE. Life-event specificity: Bipolar disorder compared with unipolar depression. *Br J Psychiatry*. 2012;201:458-65.
55. Rosa AR, Comes M, Torrent C, Solè B, Reinares M, Pachiarotti I, et al. Biological rhythm disturbance in remitted bipolar patients. *Int J Bipolar Disord*. 2013;1:6.
56. Praharaaj S, Sharma PSN, Munoli R. Co-morbidity in bipolar disorder: A retrospective study. *Indian J Psychol Med*. 2014;36(3):270.
57. Kemp DE, Sylvia LG, Calabrese JR, Nierenberg AA, Thase ME, Reilly-Harrington NA, et al. General Medical Burden in Bipolar Disorder: Findings from the LiTMUS Comparative Effectiveness Trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;127(1):358-66.
58. Magalhães P V., Kapczinski F, Nierenberg a. a., Deckersbach T, Weisinger D, Dodd S, et al. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125:303-8.
59. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V., Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2013. *Bipolar Disorder*. 2013;15:1-44.
60. NP 024/2011 (2011). *Utilização Clínica de Antipsicóticos*. Direção Geral de Saúde, Departamento de Qualidade na Saúde. Lisboa.
61. Decreto Lei nº 36/98 de 24 de Julho. *Diário da República nº 169 - I Série A*. Lisboa.
62. NP 033/2012 (2012). *Terapêutica Farmacológica de Manutenção na Perturbação Bipolar no Adulto*. Direção Geral de Saúde, Departamento de Qualidade na Saúde. Lisboa.
63. Vöhringer P a., Barroilhet S a., Amerio A, Reale ML, Alvear K, Vergne D, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review. *Front Psychiatry*. 2013;4(August):1-11.
64. Malhi GS, Mcaulay C, Das P, Fritz K. Maintaining Mood Stability in Bipolar Disorder : A Clinical Perspective on Pharmacotherapy. *Evid Based Ment Health*. 2015.
65. González Isasi a, Echeburúa E, Limiñana JM, González-Pinto a. Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy for patients with refractory bipolar disorder: A 5-year controlled clinical trial. *Eur Psychiatry*. 2012;29:No Pagination Specified.
66. Searson R, Mansell W, Lowens I, Tai S. Think Effectively about Mood Swings (TEAMS): A case series of cognitive-behavioural therapy for bipolar disorders. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. Elsevier Ltd; 2012;43(2):770-9.

67. Pompili M, Harnic D, Gonda X, Forte A, Dominici G, Innamorati M, et al. Impact of living with bipolar patients: Making sense of caregivers' burden. *World J psychiatry*. 2014;4(1):1-12.
68. Gutiérrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Ariza J a., Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: A comparison with a general population sample. *Bipolar Disord*. 2008;10:625-34.
69. Levy B, Anna Marie M, Roger W. mood episode : a comparative longitudinal study. *Compr Psychiatry*. 2013;54(6):618-26.
70. Martín-Subero M, Berk L, Dodd S, Kamalesh V, Maes M, Kulkarni J, et al. Quality of life in bipolar and schizoaffective disorder - A naturalistic approach. *Compr Psychiatry*. Elsevier B.V.; 2014.
71. Murray G, Michalak EE. The quality of life construct in bipolar disorder research and practice: Past, present, and possible futures. *Bipolar Disord*. 2012;14(iii):793-6.
72. Portugal, M.S (2008). Plano Nacional de Saúde Mental 2007-2016 - Coordenação Nacional para a saúde mental. Alto Comissariado da Saúde. Lisboa.
73. Vieta E, Blasco-Colmenares E, Figueira ML, Langosch JM, Moreno-Manzanaro M, Medina E. Clinical management and burden of bipolar disorder: a multinational longitudinal study (WAVE-bd study). *BMC Psychiatry*. BioMed Central Ltd; 2011;11(1):58.
74. Bonnington O, Rose D. Social Science & Medicine Exploring stigmatisation among people diagnosed with either bipolar disorder or borderline personality disorder : A critical realist analysis. *Soc Sci Med*. Elsevier Ltd; 2014;123:7-17.
75. Latalova K, Prasko J, Diveky T, Kamaradova D, Velartova H. Cognitive dysfunction, dissociation and quality of life in bipolar affective disorders in remission. *Psychiatr Danub*. 2010;22(4):528-34.
76. Schouws SN, Stek ML, Comijs HC, Dols A, Beekman AT. Cognitive decline in elderly bipolar disorder patients: a follow-up study. *Bipolar Disord*. 2012;14(9):749-55.
77. Hirschfeld RM a. The unrecognized side of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(August):815-7.
78. Baez S, Herrera E, Villarin L, Theil D, Gonzalez-Gadea ML, Gomez P, et al. Contextual Social Cognition Impairments in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *PLoS One*. 2013;8(3).
79. Depp C, Mausbach B, Harvey P, Bowie C, Wolyniec P, Thornquist M, et al. Social competence and observer-rated social functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010;29(8):997-1003.

80. Lopez-Castroman J, Courtet P, Baca-Garcia E, Oquendo M. Identification of suicide risk in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2014;(8):9-10.
81. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, H Moreno D, Turecki G, Reis C, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17:1-16.
82. Saunders KEA, Hawton K. Suicidal behaviour in bipolar disorder : understanding the role of affective states. 2014;1-3.
83. Malhi GS. Thoughts on suicidal thinking in bipolar disorder. 2014;1-3.