

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA I
CURSO DE MEDICINA

CARLOS EDUARDO CORSI DO AMARAL

**TRANSTORNO BIPOLAR: IMPACTO DAS COMORBIDADES NO DIAGNÓSTICO,
TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

São Luís

2017

CARLOS EDUARDO CORSI DO AMARAL

**TRANSTORNO BIPOLAR: IMPACTO DAS COMORBIDADES NO DIAGNÓSTICO,
TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

Artigo a ser apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Prof^a. Sâmia Jamile Damous
Duailibe de Aguiar Carneiro Coelho

São Luís

2017

CARLOS EDUARDO CORSI DO AMARAL

**TRANSTORNO BIPOLAR: IMPACTO DAS COMORBIDADES NO DIAGNÓSTICO,
TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

Artigo a ser apresentado ao Curso de Medicina
da Universidade Federal do Maranhão para
obtenção do grau de Médico.

Aprovada em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Sâmia Jamile Damous Duailibe de Aguiar Carneiro Coelho (Orientadora)
Médica Psiquiatra

1º EXAMINADOR _____

2º EXAMINADOR _____

3º EXAMINADOR _____

São Luís
2017

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Amaral, Carlos Eduardo Corsi do.

Transtorno Bipolar: Impacto das comorbidades no diagnóstico, tratamento e prognóstico / Carlos Eduardo Corsi do Amaral. - 2017.

44 p.

Orientador(a): Sônia Jamile Damous Duailibe de Aguiar Carneiro Coelho.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, Hospital Universitário Presidente Dutra, 2017.

1. Bipolar disorder. 2. Comorbidades. 3. Comorbidities. 4. Transtorno bipolar. I. Coelho, Sônia Jamile Damous Duailibe de Aguiar Carneiro. II. Título.

RESUMO

Introdução: O transtorno bipolar está associado a altas taxas de comorbidades psiquiátricas e não psiquiátricas, as quais interferem negativamente na vida do paciente. O presente estudo pretende avaliar o impacto dessas comorbidades no diagnóstico, tratamento e prognóstico do paciente com transtorno bipolar. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura não sistemática, pesquisando-se através do Portal da CAPES, Pubmed, SciELO e Medline. Foram incluídos artigos originais, estudos de coorte, transversais, metanálises e revisões de literatura. **Resultados:** Foram encontradas altas taxas de prevalências de comorbidades psiquiátricas e não psiquiátricas. Entre as principais psiquiátricas estão: uso indevido de substâncias psicoativas, transtornos de ansiedade, transtornos alimentares e transtornos de personalidade. Foi verificada ineficácia de alguns medicamentos nessas situações, sendo necessárias substituições ou associações. No Brasil, as não psiquiátricas mais comuns são migrânea, hipotireoidismo, hipertensão, traumatismo craniano, asma, epilepsia e diabetes. **Conclusão:** As comorbidades afetam negativamente o diagnóstico, tratamento e prognóstico do transtorno bipolar. A adesão terapêutica está prejudicada. O abuso de substâncias psicoativas e tentativas de suicídio são frequentes e a expectativa de vida é inferior à da população geral. São necessários mais estudos longitudinais para verificar melhores condutas a serem tomadas nessas situações.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, comorbidades

ABSTRACT

Background: Bipolar disorder is associated with high rates of psychiatric and non-psychiatric comorbidities, which negatively affect the patient's life. This study intends to evaluate the impact of comorbidities in diagnosis, treatment and prognosis of bipolar patients.

Methods: The study was performed as a non-sistematic literatute review. Research was made from Portal da Capes, Pubmed, SciELO and Medline. Original articles, cohort studies, cross-sectional studies, meta-analyzes and literature reviews were included. **Results:** High rates of comorbidities were found. The most common psychiatric diseases were: substances abuse and anxiety, eating and personality disorders. Inefficacy of some drugs was verified on these situation. The most common non-psychiatric comorbidities found in Brasil were: migraine, hypothyroidism, hypertension, head trauma, asthma, epilepsy and diabetes. **Conclusion:** Diagnosis, treatment and prognosis are negatively affected by these conditions. The therapeutic adherence is impaired. Substance use disorder and suicide attempt are common and life expectancy is lower than general population. Further longitudinal studies are needed to determinate better conducts to be taken in these situations.

Key-words: Bipolar disorder, comorbidities

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 METODOLOGIA	12
3 RESULTADOS.....	13
3.1 TRANSTORNOS DE ANSIEDADE	13
<i>3.1.1 TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO</i>	<i>13</i>
<i>3.1.2 TRANSTORNO DO PÂNICO.....</i>	<i>14</i>
<i>3.1.3 FOBIA SOCIAL.....</i>	<i>15</i>
<i>3.1.4 ANSIEDADE GENERALIZADA</i>	<i>15</i>
<i>3.1.5 TRANSTORNO DO ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO</i>	<i>15</i>
3.2 TRANSTORNOS ALIMENTARES.....	16
3.3 TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE	17
3.4 TRANSTORNOS POR USO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS.....	18
3.5 DOENÇAS NÃO PSIQUIÁTRICAS.....	21
4 DISCUSSÃO.....	23
5 CONCLUSÃO	25
6 REFERÊNCIAS	26
ANEXO	33

1. INTRODUÇÃO

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma condição crônica caracterizada pela recorrência de episódios maníacos, depressivos e mistos.¹ Classicamente é dividido em TAB tipo I e TAB tipo II. Para o diagnóstico, o primeiro necessita da ocorrência de pelo menos um episódio maníaco ao longo da vida, enquanto o segundo precisa apresentar pelo menos um episódio hipomaníaco sem nunca ter apresentado um episódio maníaco. Episódios depressivos estão presentes em ambos, mas são mais recorrentes no TAB II. A prevalência do TAB I é de 0,6%, enquanto do TAB II varia de 0,3% a 0,8%.² Levando em consideração que muitos autores preferem usar o conceito de espectro bipolar, essa prevalência subiria para 5% a 8%.³ De acordo com o DSM V os TABs estão inseridos entre os transtornos da esquizofrenia (e outros transtornos psicóticos) e os transtornos depressivos, o que reforça essa ideia de espectrabilidade.²

Uma das primeiras menções na história do TAB data no século I d.C por Arateus na Capadócia.⁴ Porém, o marco dos transtornos de humor veio com Kraepelin na década de 1890, quando descreveu a psicose maníaco-depressiva, separando-a das demências precoces.^{1,5} Depois de Kraepelin, a evolução do conceito de doença maníaco-depressiva tomou rumos diferentes na Europa e nos Estados Unidos. Até a década de 1970, a nosologia norte-americana (para as doenças afetivas) baseava-se na dicotomia de distúrbios: endógenos versus reativos; neuróticos versus psicóticos; primários versus secundários.⁶ Já na Europa, a evolução da psiquiatria no período pós-Kraepeliniano seguiu um curso diferente, sofrendo uma influência mais marcante da psicanálise. Na Alemanha a escola de Kleist e seu discípulo Leonhard teve profunda influência no continente. Desafiando a dicotomia de Kraepelin, Leonhard divide as psicoses fásicas em: monopulares (mania, melancolia, depressões, euforias) e bipolares (doença maníaco-depressiva e psicoses ciclóides).⁷ O conceito de hipomania foi enfatizado por Dunner,⁸ que cunhou a expressão “transtorno bipolar tipo II”, hoje consagrada nas classificações oficiais (como a DSM V). Akiskal e seus colaboradores difundiram o conceito do espectro bipolar, estendendo-o aos limites dos temperamentos.⁹ Se de um lado encontram-se os defensores da ampliação do espectro bipolar: Akiskal (1996); Perugi et al. (2001); Koukopoulos e Koukopoulos (2001)^{4,10}, outros procuram restringir os limites da doença bipolar.¹¹

O termo comorbidade, na prática clínica, é usado para descrever a presença de duas ou mais doenças que afetam um mesmo indivíduo. No entanto, manifestações do próprio TAB podem mimetizar outro quadro, a exemplo do uso de substâncias psicoativas (SPAs), do transtorno depressivo maior e até de alguns quadros psicóticos, como a esquizofrenia. Isso

pode induzir o médico a subdiagnosticar ou a cometer excessos terapêuticos na crença de doenças associadas.¹² As comorbidades usualmente mais presentes no TAB são: transtornos de ansiedade, transtornos por uso indevido de SPAs, transtornos alimentares e transtornos de personalidade, além de outras doenças clínicas não psiquiátricas, como hipotireoidismo, obesidade, migrânea, diabetes e doenças cardiovasculares.^{13,14,15,16}

O presente estudo pretende avaliar o impacto das comorbidades psiquiátricas e não psiquiátricas no diagnóstico, tratamento e prognóstico de pacientes com transtorno bipolar.

2. MÉTODOS

Realizou-se uma revisão de literatura não sistemática sobre a prevalência das comorbidades em pacientes com TAB e suas implicações no diagnóstico, tratamento e prognóstico. Foram buscados estudos sobre o tema no Portal da CAPES, Pubmed, Medline e SciELO. Inicialmente o período de pesquisa foi de 2000 a 2017, porém devido à escassez de dados na literatura, fez-se necessária a ampliação desse período. Adicionalmente, incluíram-se os resultados do estudo ECA (*Epidemiological Catchment Area*, 1990) para enriquecimento da revisão, dada a sua importância histórica. A pesquisa abrangeu artigos originais, estudos de coorte, transversais, metanálises e de revisão de literatura. Foram incluídos somente artigos das línguas inglesa e portuguesa. Foram excluídos os estudos pediátricos e geriátricos devido às suas particularidades. As palavras chave utilizadas foram: “bipolar disorder”, “comorbidities”.

3. RESULTADOS

Os estudos encontrados abordaram tanto comorbidades psiquiátricas como não psiquiátricas. As psiquiátricas foram: transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do estresse pós-traumático, fobia social, anorexia nervosa, bulimia, transtorno de personalidade borderline e transtorno por uso indevido de SPAs. Dentre as comorbidades não psiquiátricas encontram-se: enxaqueca, hipotireoidismo, diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemia, obesidade, síndrome metabólica e infecções virais como hepatite C e HIV.

Nos estudos encontrados os autores relataram uma dificuldade técnica em distinguir o que realmente é uma comorbidade ou apenas sintomas decorrentes do transtorno de base. Outro empecilho foi em relação a qual seria a doença de base e qual a comorbidade, embora em termos de prognóstico e tratamento isso não traria problemas, já que o tratamento medicamentoso é semelhante ou mesmo igual em diversas situações. Por exemplo, no TAB com sintomas ansiosos, a associação de estabilizadores de humor com um inibidor seletivo de receptação da serotonina (ISRS) é comumente utilizada.¹²

3.1 TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade são extremamente prevalentes na população com TAB, sendo possível sua presença em qualquer fase da doença, tanto na mania, quanto na depressão, estados mistos e eutímia. A recente meta-análise de Nabavi et al. identificaram que 42,7% dos indivíduos com TAB teriam algum transtorno de ansiedade associado. De modo geral, as comorbidades ansiosas em pacientes com TAB I e TAB II parecem estar mais associadas com um número maior de hospitalizações, início mais precoce da doença, episódios mais intensos e a tentativas de suicídio.¹⁵

3.1.1 TRANSTORNO OBSESSIVO COMPULSIVO

A comorbidade com o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), segundo o *ECA (Epidemiologic Catchment Area Study)*¹⁷, é de 21%, porém em amostras clínicas esse número pode chegar a 35,1%.¹⁸ De modo geral, as prevalências variam de acordo com o estado de humor atual em que o paciente se encontra, se estão internados ou em atendimento ambulatorial e o instrumento de pesquisa utilizado. Esses pacientes, quando comparados aos que têm somente TOC, apresentam início dos sintomas mais precoce, gradual, maior

frequência de episódios depressivos, mais obsessões de conteúdo sexual e religioso e menos rituais de verificação, além da intensidade dos sintomas variar na dependência das oscilações de humor.¹⁹ O abuso de álcool, psicoestimulantes e sedativos também se mostraram mais frequentes.^{20,21} Issler et al. (2004) constataram que mulheres com essas duas doenças frequentemente apresentaram episódios de mania ou hipomania induzidos por antidepressivos, além de uma associação mais elevada com transtornos alimentares e transtornos de tique e de impulso, o que confirma as hipóteses de que a existência de um transtorno comórbido aumenta a chance de ter duas ou mais comorbidades.^{22,23,24} O tratamento do TOC em pacientes com TAB consiste em um desafio para os profissionais. O tratamento padrão do TOC envolve o uso de antidepressivos, como a clormipramina e os ISRS. No entanto, tais medicações podem induzir a estados maníacos e mistos e levar à ciclagem rápida.¹⁹ Não há comprovação da eficácia do uso de estabilizadores de humor nessa comorbidade, embora alguns estudos abertos e relatos de casos descrevam alguma melhora com o uso de lítio²⁵, divalproato²⁶ e carbamazepina²⁷. O estudo duplo-cego controlado de Bystritsky et al. (2004), mostrou que 46% dos pacientes que não haviam respondido somente aos ISRS, responderam melhor à associação de ISRS com antipsicóticos atípicos.²⁸ Contraditoriamente, relatos de casos de indução de sintomas obsessivo-compulsivos foram encontrados em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos.²⁹

3.1.2 TRANSTORNO DO PÂNICO

Um terço dos pacientes com TAB I preenchem critérios para transtorno do pânico (TP). Doughty et al. (2000) sugerem, inclusive, a possibilidade dos pacientes com essa comorbidade formarem um subgrupo distinto dentre os TABs. Segundo os dados do ECA¹⁷, a prevalência de TP é maior em portadores de TAB (20,8%) do que em pacientes com depressão unipolar (10%) e na população geral(0,8%). A associação entre TAB e TP tem se mostrado também no histórico familiar e genético. A história familiar de TAB parece ser importante fator de risco para TP.³⁰ Esse fato é corroborado por estudos de neuroquímica, em que a comorbidade com TP é associada a marcadores no braço longo do cromossomo 18 em pacientes com TAB.¹⁵ A principal diferença clínica no paciente comórbido com TP está na sua menor capacidade de compreender e perceber sua doença (*insight*)³¹, diferentemente do que ocorre no TOC e na fobia social. Além disso, a remissão dos sintomas, sejam eles ansiosos, depressivos, maníacos ou mistos, é consideravelmente mais lenta. A dificuldade terapêutica

do TP é similar à do TOC. Antidepressivos ISRS são os medicamentos de escolha, porém no TAB eles podem induzir a sintomas maníacos.³² Alguns estudos evidenciam a eficácia do divalproato de sódio e da gabapentina na ciclagem rápida e no controle dos sintomas de pânico, respectivamente.^{33,34} A associação da terapia cognitivo-comportamental torna-se fundamental frente aos dilemas terapêuticos e se mostra eficiente em qualquer fase do distúrbio do humor.³⁵

3.1.3 FOBIA SOCIAL

Embora não tão estudada, a comorbidade com fobia social (FS) pode chegar a 45%, porém com uma média de 13,3%.¹⁵ Mais associada ao TAB II, a FS pode pertencer a um subgrupo do espectro bipolar, visto que o tratamento com antidepressivos e o abuso de álcool acentua a desinibição e aumenta autoconfiança desproporcionalmente, podendo configurar quadros hipomaníacos.³⁶ Seus sintomas diminuem ou mesmo desaparecem durante as crises de mania e hipomania.¹⁹

3.1.4 ANSIEDADE GENERALIZADA

Diferentemente do observado com os outros quadros de ansiedade, o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é mais comum no transtorno depressivo maior que no TAB, o qual gira em torno de 3%.¹⁷ No TAG há critérios que se sobrepõem aos de TAB, como por exemplo a distrabilidade, a insônia, a irritabilidade e a excitabilidade, conseqüentemente seu diagnóstico pode ser subestimado. O tratamento farmacológico segue o mesmo esquema dos demais transtornos de ansiedade comórbidos ao TAB: ISRS e estabilizadores de humor.³³

3.1.5 TRANSTORNO DO ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

A prevalência do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) comórbido é cerca de 39% ao longo da vida de pacientes com TAB I³⁷. Isso piora significativamente o prognóstico do paciente, uma vez que este é um transtorno de difícil tratamento e frequentemente está associado ao abuso de SPAs e a um maior número de internações hospitalares.³⁸ O aparecimento do primeiro episódio de TAB tem sido relacionado a um evento negativo na vida do paciente, embora poucos estudos confirmem essa associação.³⁹ O tratamento do

TEPT associado ao TAB é similar ao dos outros transtornos de ansiedade. Tanto o lítio⁴⁰, como o divalproato⁴⁰ e a carbamazepina⁴¹ se mostraram eficazes na remissão dos sintomas. Nos casos refratários podem ser necessários o uso de ISRS ou de benzodiazepínicos para controle da mania e da insônia.⁴²

3.2 TRANSTORNOS ALIMENTARES

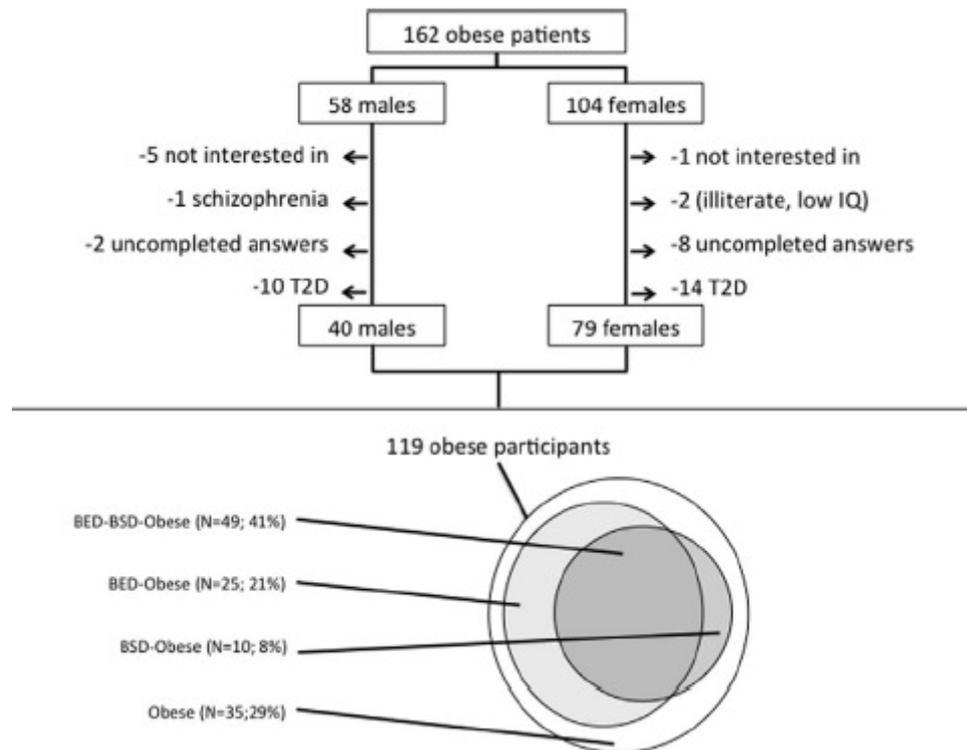
Os transtornos alimentares são comumente associados à distorção da percepção da imagem corporal.¹² Os mais comuns são a bulimia nervosa (BN), anorexia nervosa (AN) e o transtorno de compulsão alimentar (TCA), sendo mais comuns em pacientes bipolares tipo II, com prevalência de aproximadamente 6%.⁴³ Alguns estudos encontraram a prevalência de TAB de 13,3% em pacientes com AN⁴⁴, de 3% a 17,7% com BN⁴⁵ e 12,5% com TCA.⁴⁵ Em pacientes com bulimia os sintomas do TAB normalmente são descritos antes e após os episódios de compulsão alimentar e de comportamentos purgativos.⁴⁶ Fatores biológicos, sociais, psicológicos e psiquiátricos podem levar esses pacientes à obesidade. A maioria dos estudos afirma que esta pode ser tanto consequência do transtorno de compulsão alimentar (TCA), quanto do seu tratamento, já que as medicações utilizadas frequentemente têm como efeito colateral o ganho de peso.⁴⁷ A alta prevalência desse distúrbio comórbido aos transtornos de humor pioram seu manejo, visto que a resposta medicamentosa é pior e seus resultados costumam não ser muito satisfatórios.⁴⁸

Garcia et al.(2017), em um estudo transversal, avaliaram 119 pacientes obesos que queriam perder peso com a finalidade de verificar a comorbidade de obesidade com TCA e TAB. Após a utilização do questionário *The Mood Disorder Questionnaire* (Hirschfeld et al., 2000) e da escala *The Binge Eating Scale* (Gormally et al.,1982) e do diagnóstico clínico realizado por um psiquiatra experiente, seguindo os critérios do DSM-V, foram separados em 4 grupos: Grupo 1: 49 pacientes com TCA e transtorno do espectro bipolar (TEB), correspondendo a 41%; grupo 2: 25 pacientes somente com TCA (21%); grupo 3: 10 pacientes somente com TEB (8%); grupo 4: 35 pacientes somente obesos (29%). Conforme esperado, a alta prevalência da associação de TAB com TCA se relacionou negativamente aos comportamentos alimentares. Os grupos 1 e 2 mostraram porcentagens de comportamento alimentar disfuncional maiores que o grupo 4. O grupo 3 mostrou menos compulsão que o grupo 1 e menos desejo por doce que o grupo 2 (figura 1).⁴⁹

Além do TCA, McElroy et al. (2005) e Hudson et al. (2007) associaram a BN e a AN a um início precoce do TAB, ideação suicida, sintomas residuais, resistência ao tratamento e a

um pior prognóstico.⁵⁰ Atualmente os ISRS são o padrão-ouro no tratamento dos distúrbios alimentares porém, para evitar indução de episódios maníacos, o uso de estabilizadores de humor faz-se necessário.¹²

Figura 1 - Amostra clínica dos pacientes obesos.



Fonte: Garcia et al. (2017)⁴⁹

3.3 TRANSTORNOS DE PERSONALIDADE

Os transtornos de personalidade mais comumente associados ao TAB são os do Cluster B, principalmente o transtorno de personalidade borderline (TPB). O diagnóstico é bastante difícil, principalmente nas fases de mania/hipomania e depressiva. Recomenda-se que o diagnóstico seja feito na fase eufórica com ajuda dos familiares.⁵¹ Devido à similaridade de sintomas como instabilidade afetiva, impulsividade e momentos psicóticos, Goodwin et al. (1990) propõe 4 possibilidades de relacionamento entre os diagnósticos: 1) Os dois representam diferentes pontos no espectro de uma mesma entidade nosológica; 2) Representam diferentes doenças com sintomatologia semelhantes; 3) Um diagnóstico apresenta apenas um subgrupo do outro; 4) Um deve ser encarado como fator causal do outro.^{52,53} Já que a atual classificação psiquiátrica não é capaz de solucionar esse problema,

diversos autores vêm tentando buscar alternativas para melhor elucidação. O histórico familiar não ajuda a resolver a questão: pacientes com TPB relataram aumento de bipolaridade na família, porém um aumento similar de depressão unipolar também foi encontrada. O padrão de sono de ambos demonstrou uma diminuição na latência do sono REM, sugerindo partilharem do mesmo diagnóstico. O uso de estabilizadores de humor costuma ser mais eficaz nos pacientes que têm somente TAB do que naqueles com TPB ou nos comórbidos.^{54,55} O tipo de relacionamento interpessoal costuma ser diferente entre as duas entidades nosológicas: os pacientes com TPB tendem a vivenciar seus comportamentos como hostis e com risco de abandono, enquanto os com TAB tendem a encarar os outros como submissos e sob seu controle.⁵⁶

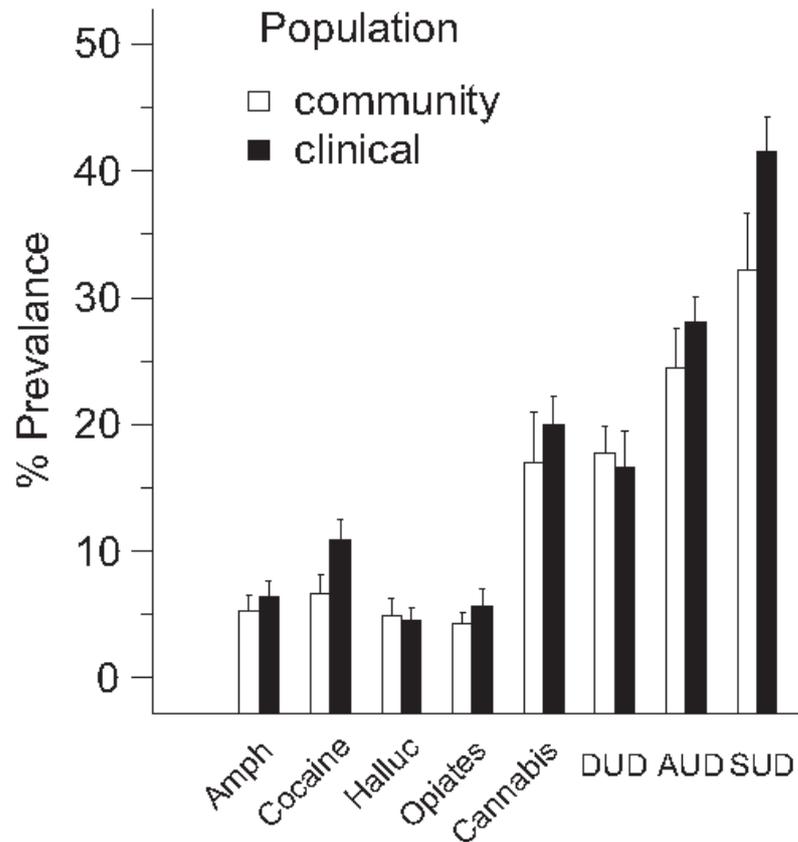
3.4 TRANSTORNOS POR USO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

O uso indevido de substâncias psicoativas (SPAs) é extremamente nocivo ao paciente com TAB. Tal combinação é capaz de alterar a expressão, o curso e o prognóstico de ambas patologias.⁵⁷ A prevalência desta comorbidade varia nos estudos conforme o perfil de pacientes estudados: se internados ou ambulatoriais; TAB I ou TAB II; de acordo com o gênero, a nacionalidade e o tipo de SPA.¹⁶ A metanálise de Hunt et. al (2016) realizou uma revisão dos últimos 25 anos com a finalidade de avaliar a prevalência do uso de SPAs em pacientes com TAB. O abuso de álcool esteve presente em 25-30% dos pacientes, o de maconha em 20%, seguidos de outros como cocaína, anfetaminas e opiáceos (gráfico 1). Em relação ao gênero, 35% dos homens apresentaram transtornos (uso, abuso e dependência) relacionados ao álcool, contra 16,9% das mulheres. O abuso e/ou dependência de SPAs ao longo da vida foi de 51,1% no sexo masculino e 34,4% no feminino. Em relação ao tipo de transtorno bipolar, foram identificados transtornos com SPAs em 35,7% dos TAB I e 28,1% dos TAB II. O mesmo estudo verificou que indivíduos com TAB e transtornos por uso de SPAs têm 4,5 hospitalizações em média ao longo da vida contra 3,1 dos que não têm. Relacionou-se também a idade de início do TAB com o uso de SPAs. A média de idade do início dos sintomas entre os pacientes que faziam uso era de 20,4 anos, contra 24 dos que não usavam.⁵⁸

Há várias hipóteses etiológicas para a ocorrência de comorbidades entre o consumo de SPAs e os transtornos afetivos. A hipótese da automedicação propõe que os sintomas do humor predispõem ao uso de substâncias. A da toxicidade diz que o uso de SPA desencadeia o transtorno de humor. A hipótese genética afirma que ambos podem ter origem comum. Por

fim, há ainda quem afirme que são fatores totalmente independentes. O fato é que nenhuma dessas hipóteses explica completamente a etiologia, além de que elas podem estar em sinergismo.^{58,59,60}

Gráfico 1 - Prevalência do uso de substâncias psicoativas.



Fonte: Hunt et al. (2016).¹⁶

Separadamente os diagnósticos do TAB e dos transtornos relacionados às substâncias são facilmente realizados pelo psiquiatra através de critérios bem objetivos contidos no DSM V ou CID-10. A dificuldade diagnóstica na comorbidade está na atribuição causal acerca do quadro afetivo observado, já que a relação causa e efeito dos sintomas não está bem estabelecida.⁶¹ Além disso, os sintomas dos transtornos afetivos frequentemente se sobrepõem ao do uso indevido de SPAs.⁵⁸ Distinguir esses quadros pode ser uma tarefa árdua, já que um paciente com agitação e excitabilidade pode estar em um episódio maníaco/hipomaníaco ou estar passando por uma abstinência alcoólica. Da mesma forma, sintomas depressivos podem estar associados ao TAB ou à cessação de cocaína, por exemplo.⁶² O questionário *Structure Clinical Interview for DSM-III-R (SCID)* têm sido usado confiavelmente no diagnóstico dessa população.⁶³

Existem poucos estudos controlados acerca do manejo farmacológico desses doentes, uma vez que o principal critério de exclusão dos estudos de tratamento de pacientes com TAB é o abuso de substâncias. Além disso, há uma dificuldade muito grande de adesão desses pacientes.⁶⁴ A meta terapêutica imediata deve ser a remissão dos sintomas de humor e a obtenção de uma abstinência estável.⁶⁶ Para Kosten et. al (2004) a medicação ideal a ser usada no manejo clínico do paciente deve: 1) remitir completamente as polarizações de humor (mania e depressão); 2) aliviar os sintomas de abstinência e fissura; 3) prevenir recaídas; 4) ter baixo potencial de abuso/dependência; 5) ter uma via de administração e posologia de fácil manejo; 6) ser altamente tolerável pelo paciente.⁶⁶ As medicações que mais se aproximam dessas metas são os estabilizadores de humor, antipsicóticos e antidepressivos.

O lítio, um dos estabilizadores de humor mais utilizados no TAB devido a sua eficácia e propriedades antissuicidas, parece não ser a melhor escolha no tratamento do TAB com uso de SPAs associadas. O tratamento com lítio não afeta o curso do alcoolismo em pacientes deprimidos ou eutímicos.⁶⁷ Seu uso não reduziu significativamente o abuso de cocaína nestes dependentes.⁶⁸ Estudos preliminares têm sugerido que o valproato/divalproato é uma alternativa mais eficaz ao lítio, pois além de sua ação estabilizadora de humor, ele contribui para a diminuição da impulsividade, comportamentos explosivos e fissura em usuários de álcool e cocaína.⁶⁶ Com a finalidade de agregar as propriedades antissuicidas do lítio à redução do uso de SPAs do divalproato, Calabrese et. al (2001) associou esses dois estabilizadores de humor em um estudo com duração de 6 meses em cicladores rápidos. A eficácia antimaniaca encontrada foi de 85%, enquanto a antidepressiva foi de 60%. No entanto, somente 50% dos pacientes tiveram remissão das duas polaridades da doença.⁶⁹

Outros antiepilepticos (lamotrigina, topiramato e gabapentina) têm mostrado resultados positivos no tratamento do TAB, porém associados às SPAs as evidências ainda são inconclusivas devido à escassez de estudos e ao número reduzido de pacientes submetidos às pesquisas.⁶¹ Na literatura há a descrição de um caso de um paciente com TAB comórbido ao abuso de álcool e outras SPAs que, necessitando interromper o uso de lítio e divalproato devido a seus efeitos colaterais, obteve melhora clínica significativa com a lamotrigina, inclusive com estabilização do humor, remissão do abuso das substâncias e não necessitou de internação hospitalar.⁷⁰ No abuso de cocaína verificou-se melhora dos sintomas depressivos e maniformes, da fissura e recaída com o uso de lamotrigina⁷¹ e gabapentina.⁷² Por fim, não há evidências do uso do topiramato, embora seu papel na dependência por cocaína⁷⁴ e álcool⁷⁴ esteja bem estabelecida.

O papel dos antipsicóticos atípicos ainda não está bem estabelecido, porém podem ser usados como coadjuvantes aos estabilizadores de humor no manejo da ansiedade e das crises de mania.⁶¹ O tratamento com quetiapina esteve associado com melhora nos quadros de mania, depressão e fissura por cocaína.⁷¹

O uso de antidepressivos parece não ter um papel muito relevante no tratamento dos transtornos por uso indevido de SPA⁷⁵, embora alguns estudos com a fluoxetina mostrem que esta pode reduzir a impulsividade que levaria ao abuso das substâncias.⁶⁶ Já no tratamento do TAB, os ISRS podem ser úteis na fase depressiva, mas devem ser utilizados com cautela devido ao risco de viragem maníaca.

Indubitavelmente que as intervenções psicossociais são um componente importante no tratamento dos pacientes com TAB que usam, abusam ou são dependentes de SPAs. Estão relacionadas a diversas melhorias no tratamento e na vida desses pacientes, como uma maior adesão ao tratamento medicamentoso, menor número e duração de hospitalizações, menos recaídas, reinserção familiar e social e maior produtividade no trabalho.⁷⁶ As abordagens motivacionais e cognitivo-comportamentais⁷⁷ têm-se mostrado as mais promissoras dessas melhoras, além das terapias em grupo, as quais promovem habilidades de enfrentamento pelo reconhecimento de gatilhos para o uso de substâncias ou para viragem maníaca e depressiva.⁷⁸

3.5 DOENÇAS NÃO PSIQUIÁTRICAS

O TAB está associado a uma alta taxa de doenças não psiquiátricas (DNP), as quais estão associadas a uma pior qualidade de vida, prognóstico mais reservado e menor expectativa de vida. Indivíduos com diagnóstico de TAB têm risco aumentado para diversas DNPs, incluindo doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, asma, distúrbios neurológicos, como migrânea e epilepsia, e distúrbios metabólicos como sobrepeso, obesidade, hipertensão e diabetes tipo II.⁷⁹

Crump et. al (2013) estudaram a associação de diversos fatores que contribuem para uma mortalidade precoce por causas naturais nos pacientes com TAB.⁸⁰ Esses indivíduos parecem receber menos cuidados primários e preventivos do que a população em geral.⁸¹ Estilos de vida prejudiciais como tabagismo,⁸² uso indevido de SPAs⁸³ e obesidade⁸⁴ são outros fatores relevantes. Muitos mecanismos fisiopatológicos têm sido aventados como corresponsáveis pelas doenças cardiovasculares e diabetes nos pacientes com TAB. Fatores genéticos⁸⁵, disfunções do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal⁸⁶, estresse oxidativo⁸⁷ e liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias⁸⁸ são algumas hipóteses a serem estudadas. Antipsicóticos atípicos

e outras medicações psicotrópicas podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares e diabetes⁸⁹ através do ganho de peso, da intolerância a glicose, da dislipidemia e de arritmias cardíacas que alguns destes medicamentos podem causar.⁹⁰

As prevalências dessas comorbidades encontradas na literatura variam significativamente de acordo com o país e a população estudada, se TAB I ou TAB II e se os pacientes são ambulatoriais ou internados.⁷⁹

Crump et. al (2013) realizaram na Suécia um estudo de coorte com 6.587.036 adultos, sendo 6.618 com TAB, com o intuito de verificar os efeitos das comorbidades físicas em pacientes com diagnóstico de TAB ambulatoriais e internados. A abrangência deste estudo foi de 7 anos (2003 a 2009). As comorbidades avaliadas foram: doença cardiovascular, hipertensão, doença arterial coronariana, AVE, câncer, diabetes mellitus, dislipidemia, influenza ou pneumonia e DPOC. Do total da população 0,12% das mulheres e 0,08% dos homens tinham o diagnóstico de TAB. Realizados os ajustes de idade e fatores sociodemográficos, o estudo mostrou aumento do risco relativo das seguintes comorbidades entre os indivíduos com TAB: influenza ou pneumonia, DPOC, diabetes, doenças cardiovasculares e AVE. Por outro lado, o estudo não encontrou aumento do risco de doença arterial coronariana, dislipidemia ou câncer.⁹¹

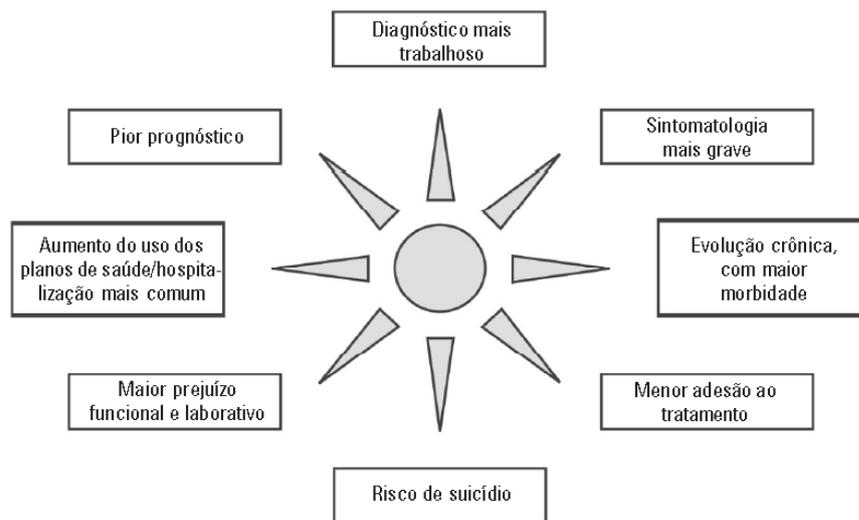
Em relação à mortalidade, verificou-se que os pacientes com TAB do sexo feminino morriam em média 9 anos mais cedo (73,4 x 82,4) e que os do sexo masculino 8,5 anos antes (68,9 x 77,4). Após os ajustes de idade e fatores sociodemográficos, foi constatado aumento da mortalidade nos pacientes com TAB em relação à população geral nas seguintes doenças: influenza e pneumonia 3,7 vezes entre as mulheres e 4,4 vezes entre os homens; diabetes 3,6 vezes entre as mulheres e 2,6 vezes entre os homens; DPOC 2,9 vezes entre as mulheres e 2,6 vezes entre os homens. Do mesmo modo, as mulheres tiveram um aumento do risco de AVE (2,6), câncer(1,4), câncer de colo de útero (2,1). Além disso, o risco de morte por suicídio esteve presente 10 vezes mais entre as mulheres e 8 vezes mais entre os homens do que na população geral.⁹¹

Comparativamente o estudo brasileiro de Moreira et. al (2011) verificou as seguintes prevalências em pacientes ambulatoriais: migrânea (31,8%), hipotireoidismo (24,1%), hipertensão (11,3%), traumatismo craniano (10,3%), asma (9,7%), epilepsia (8,2%), diabetes (5,1%), AVE (2,1%), hipertireoidismo (1%).⁹²

4. DISCUSSÃO

As comorbidades psiquiátricas que acompanham o TAB são muito frequentes na prática médica, tendo implicações clínicas muito relevantes (figura 2). Saber diagnosticá-las nem sempre é uma tarefa fácil, já que um paciente pode ter mais de uma comorbidade associada, ou mesmo ter outro quadro psiquiátrico que mimetize o TAB. Outra dificuldade diagnóstica seria determinar qual a doença de base e qual a comorbidade.

Figura 2 - Complicações das comorbidades.



Fonte: Sanches et al. (2005)¹²

A comorbidade mais associada é o uso indevido de SPAs. Os homens são os que mais abusam dessas substâncias, cerca de 51,1%¹⁶ ao longo da vida, enquanto as mulheres têm uma taxa aproximada de 34,4%.¹⁶ Tamanho é o impacto na vida desses pacientes que, quem usa substâncias psicoativas tem em média 4,5 hospitalizações ao longo da vida, enquanto os abstêmios têm 3,1. A média de idade do início dos sintomas do TAB em pacientes que indevidamente utilizam essas substâncias é menor do que naqueles que não utilizam (20,4 contra 24 anos).¹⁶ O tratamento farmacológico ainda carece de estudos, porém o divalproato de sódio vem sendo bastante utilizado devido à sua ação na diminuição da impulsividade, comportamentos explosivos, fissura pela droga, além de ser um ótimo estabilizador do humor, principalmente em usuários de álcool e cocaína.

Os transtornos de ansiedade estão em segundo lugar com uma prevalência de 42,7% e estão associados a um maior número de internações e tentativas de suicídio.¹⁵ Desses, o mais prevalente é o TOC com uma variação de 21% a 35,1%.^{17,18} O menos comum é o TAG (mais comum na depressão unipolar) com 3%.¹⁷ O curso clínico do TOC é mais arrastado e mais

precoce nos pacientes com TAB, além de suas obsessões serem mais de cunho religioso e sexual e suas compulsões envolverem menos rituais de verificação. Nas mulheres, os transtornos alimentares estão frequentemente associados, o que piora ainda mais o prognóstico. Diferentemente do que ocorre nos outros transtornos ansiosos, o paciente com TP tem o insight prejudicado, além da remissão dos sintomas ser mais lenta. O TEPT é um dos transtornos que mais afeta o prognóstico do TAB. O uso concomitante de SPAs e o alto número de internações deixa o paciente com um prognóstico bastante reservado. O prejuízo na autoconfiança da FS pode até desaparecer nos episódios de mania/hipomania, porém tende a voltar na eutimia/distímia, portanto seu tratamento não pode ser ignorado. O tratamento farmacológico para todos os transtornos de ansiedade envolvem um ISRS associado a um estabilizador de humor para evitar uma crise maníaca/hipomaníaca. Em casos refratários, o uso de antipsicóticos atípicos pode ser útil.

Os transtornos alimentares, principalmente a BN, a AN e o TCA, são mais encontrados no sexo feminino e no TAB II em cerca de 6% dos pacientes.⁴³ Os sintomas bipolares normalmente são precedidos ou seguidos de episódios compulsivos alimentares ou purgativos. As respostas medicamentosas tendem a ser piores, além de contribuírem para o ganho de peso, que conseqüentemente pode levar a uma distorção ainda maior da percepção da imagem corporal. O TCA está associado a um início precoce do TAB, ideação suicida e a sintomas residuais.

O transtorno de personalidade borderline (TPB), por si só, é um diagnóstico difícil de ser feito. Comórbido ao TAB, ele deve ser feito na eutímia e com o auxílio dos familiares em mais de uma consulta. O tratamento tende a ser sintomático com um estabilizador do humor e um antipsicótico.

Pacientes com TAB têm risco superior à população geral de desenvolver DNP. Muitos estudos levam a crer que essa realidade pode ser devido tanto a alterações genéticas, quanto comportamentais, ou mesmo a modificações fisiopatológicas. Concomitantemente, os efeitos colaterais de diversas medicações utilizadas no tratamento, em especial os antipsicóticos atípicos, podem contribuir para arritmias cardíacas, ganho de peso e suas conseqüências. As pesquisas brasileiras em relação às comorbidades não psiquiátricas estão em consonância com as pesquisas internacionais, embora alguns fatores sociodemográficos possam alterar esses resultados. As mais comuns são: enxaqueca (31,8%), hipotireoidismo (24,1%), hipertensão (11,3%), traumatismo craniano (10,3%), asma (9,7%), epilepsia (8,2%), diabetes (5,1%), AVE (2,1%), hipertireoidismo (1%).

5. CONCLUSÃO

Comorbidades, sejam elas psiquiátricas ou não, são deletérias ao paciente com TAB. Afetam o diagnóstico, o tratamento, o curso, o prognóstico e o desfecho da doença. O diagnóstico tende a ser difícil, pois os sintomas podem estar sobrepostos ou até mesmo mascarados pela comorbidade. O tratamento é agravado pela dualidade do manejo: enquanto há necessidade de controlar-se a ansiedade, toda cautela é necessária para não provocar mania. Durante o curso da bipolaridade a adesão ao tratamento é prejudicada, assim como o insight em muitos casos. O abuso de SPAs, tentativas de suicídio e redução da expectativa de vida são frequentemente observados, tornando o prognóstico desses pacientes bem reservado. O acompanhamento terapêutico multidisciplinar com a psicologia, terapia ocupacional, fisioterapia, educação física e assistência social deve ser estimulado com a finalidade de ajudar o paciente com TAB a lidar com a doença e as comorbidades, tentando melhorar o prognóstico e a qualidade de vida.

A maioria dos estudos encontrados foram transversais e envolviam um número reduzido de pacientes. Tal fato limita uma melhor compreensão do tema e do manejo dessas comorbidades. Sugere-se que sejam realizados estudos longitudinais ou duplo-cego controlados com um maior número de pacientes e também mostrem separadamente as diferenças no diagnóstico, tratamento e prognóstico do TAB I e do TAB II para uma visão mais ampla do assunto.

6. REFERÊNCIAS

- (1) Salvatore, Paola, et al. "Weygandt's on the mixed states of manic-depressive insanity: a translation and commentary on its significance in the evolution of the concept of bipolar disorder." *Harvard review of psychiatry* 10.5 (2002): 255-275.
- (2) American Psychiatric Association. *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Artmed Editora, 2014.
- (3) LIMA, Maurício Silva de et al. *Epidemiologia do transtorno bipolar*. *Archives of Clinical Psychiatry*, 2005.
- (4) Akiskal, Hagop S. "The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV." *Journal of clinical psychopharmacology* 16.2 (1996): 4S-14S.
- (5) Kraepelin, E. "Dementia praecox and manic-depressive insanity." *The Classics of Psychiatry and Behavioural Sciences Library*, New York (1989).
- (6) Shorter, Edward, and John C. Marshall. "A history of psychiatry." *Nature* 386.6623 (1997): 346-346.
- (7) Leonhard, Karl. *The classification of endogenous psychoses*. Halsted Press, R. John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1979.
- (8) Dunner, David L., Joseph L. Fleiss, and Ronald R. Fieve. "The course of development of mania in patients with recurrent depression." *The American journal of psychiatry* (1976).
- (9) Akiskal, Hagop S. "The temperamental borders of affective disorders." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 89.s379 (1994): 32-37.
- (10) Koukopoulos, Athanasios, and Alexa Koukopoulos. "Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia." *Psychiatric Clinics of North America* 22.3 (1999): 547-564.
- (11) Soares, Jair C., and Samuel Gershon. "The diagnostic boundaries of bipolar disorder." *Bipolar disorders* 2.1 (2000): 1-2.
- (12) Sanches, R., Sheila Assunção, and L. Hetem. "Impacto da comorbidade no diagnóstico e tratamento do transtorno bipolar." *Rev Psiquiatr Clín* 32.Suppl 1 (2005): 71-77.
- (13) Barbosa, Izabela Guimarães, et al. "Comorbidades clínicas e psiquiátricas em pacientes com transtorno bipolar do tipo I." *J Bras Psiquiatr* 60.4 (2011): 271-6.
- (14) Moreira, C. L., Elisa Brietzke, and Beny Lafer. "Comorbidades médicas em pacientes ambulatoriais com transtorno do humor bipolar tipo 1." *Rev Psiquiatr Clin* 38 (2011): 227-30.

- (15) Nabavi, Behrouz, Alex J. Mitchell, and David Nutt. "A lifetime prevalence of comorbidity between bipolar affective disorder and anxiety disorders: a meta-analysis of 52 interview-based studies of psychiatric population." *EBioMedicine* 2.10 (2015): 1405-1419.
- (16) Hunt, Glenn E., et al. "Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990–2015: Systematic review and meta-analysis." *Journal of Affective Disorders* 206 (2016): 331-349.
- (17) Robins, Lee N., and Darrel A. Regier. *Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study*. Free Press, 1991.
- (18) Vieta, Eduard, et al. "Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients." *Bipolar Disorders* 3.5 (2001): 253-258.
- (19) Perugi, Giulio, Cristina Toni, and Hagop S. Akiskal. "Anxious–Bipolar Comorbidity: Diagnostic and Treatment Challenges." *Psychiatric Clinics of North America* 22.3 (1999): 565-583.
- (20) Issler, Cilly Klüger, et al. "Comorbidade com transtornos de ansiedade em transtorno bipolar." *Revista brasileira de psiquiatria= Brazilian journal of psychiatry*. São Paulo, SP. Vol. 26, supl. 3 (out. 2004), p. 31-36 (2004).
- (21) Perugi, Giulio, et al. "The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive–compulsive disorder." *Journal of affective disorders* 46.1 (1997): 15-23.
- (22) Issler, C. K., et al. "Obsessive–compulsive and bipolar disorder comorbidity: a controlled study." *Fifth International Conference on Bipolar Disorder*, Pittsburgh, PA, USA. 2003.
- (23) Boyd, Jeffrey H., et al. "Exclusion criteria of DSM-III: A study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes." *Archives of General Psychiatry* 41.10 (1984): 983-989.
- (24) Sturt, Elizabeth. "Hierarchical patterns in the distribution of psychiatric symptoms." *Psychological medicine* 11.04 (1981): 783-794.
- (25) Rasmussen, Steven A. "Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder." *The American journal of psychiatry* 141.10 (1984): 1283.
- (26) Corá-Locatelli, Gabriela, et al. "Valproate monotherapy in an SRI-intolerant OCD patient." *The Journal of clinical psychiatry* 59.2 (1998): 82.
- (27) Joffe, Russell T., and Richard P. Swinson. "Carbamazepine in obsessive-compulsive disorder." *Biological psychiatry* 22.9 (1987): 1169-1171.

- (28) Bystritsky, Alexander, et al. "Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial." *The Journal of clinical psychiatry* 65.4 (2004): 565-568.
- (29) Lykouras, Lefteris, et al. "Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 27.3 (2003): 333-346.
- (30) MacKinnon, Dean F., et al. "Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder." *American Journal of Psychiatry* 159.1 (2002): 30-35.
- (31) Pini, Stefano, et al. "Awareness of illness in patients with bipolar I disorder with or without comorbid anxiety disorders." *Australian and New Zealand journal of psychiatry* 37.3 (2003): 355-361.
- (32) Sasson, Yehuda, et al. "Bipolar comorbidity: from diagnostic dilemmas to therapeutic challenge." *International Journal of Neuropsychopharmacology* 6.2 (2003): 139-144.
- (33) Baetz, Marilyn, and Rudradeo C. Bowen. "Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy." *The Canadian Journal of Psychiatry* 43.1 (1998): 73-77.
- (34) Pande, Atul C., et al. "Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder." *Journal of clinical psychopharmacology* 20.4 (2000): 467-471.
- (35) Bowen, Rudy C., and Carl D'arcy. "Response of patients with panic disorder and symptoms of hypomania to cognitive behavior therapy for panic." *Bipolar disorders* 5.2 (2003): 144-149.
- (36) Perugi, Giulio, et al. "Alcohol abuse in social phobic patients: is there a bipolar connection?." *Journal of affective disorders* 68.1 (2002): 33-39.
- (37) Angst, Jules. "The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder." *Journal of affective disorders* 50.2 (1998): 143-151.
- (38) Briere, John, et al. "Lifetime victimization history, demographics, and clinical status in female psychiatric emergency room patients." *The Journal of nervous and mental disease* 185.2 (1997): 95-101.
- (39) Vieira, Rodrigo Machado, and Gabriel JC Gauer. "Transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de humor bipolar." *Rev Bras Psiquiatr* (2003): 55-61.
- (40) Forster, Peter L., et al. "Lithium for irritability in post-traumatic stress disorder." *Journal of Traumatic Stress* 8.1 (1995): 143-149.

- (41) Paul E Keck, J. R., Susan L. McElroy, and Loren M. Friedman. "Valproate and carbamazepine in the treatment of panic and posttraumatic stress disorders, withdrawal states, and behavioral dyscontrol syndromes." *Journal of clinical psychopharmacology* 12.1 (1992): 36S-41S.
- (42) Davidson, J. R. "Biological therapies for posttraumatic stress disorder: an overview." *The Journal of clinical psychiatry* 58 (1996): 29-32.
- (43) McElroy, Susan L., et al. "Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder." *American Journal of Psychiatry* 158.3 (2001): 420-426.
- (44) Halmi, Katherine A., et al. "Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa." *Archives of general psychiatry* 48.8 (1991): 712-718.
- (45) Hudson, James I., et al. "The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication." *Biological psychiatry* 61.3 (2007): 348-358.
- (46) Simpson, Sylvia G., et al. "Bipolar II affective disorder in eating disorder inpatients." *The Journal of nervous and mental disease* 180.11 (1992): 719-722.
- (47) Ramacciotti, Carla E., et al. "Therapeutic options for binge eating disorder." *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 18.1 (2013): 3-9.
- (48) Grilo, Carlos M., et al. "Psychiatric disorder co-morbidity and correlates in an ethnically diverse sample of obese patients with binge eating disorder in primary care settings." *Comprehensive psychiatry* 54.3 (2013): 209-216.
- (49) Segura-Garcia, Cristina, et al. "Binge Eating Disorder and Bipolar Spectrum disorders in obesity: Psychopathological and eating behaviors differences according to comorbidities." *Journal of Affective Disorders* 208 (2017): 424-430.
- (50) McElroy, Susan L., et al. "Comorbidity of bipolar and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations?." *Journal of affective disorders* 86.2 (2005): 107-127.
- (51) Soares, M.B.M.; Moreno et al. - Comorbidades. In: *Transtorno Bipolar do Humor*. Lemos, São Paulo: pp. 159-180, 2002.
- (52) Deltito, Joseph, et al. "Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum?." *Journal of affective disorders* 67.1 (2001): 221-228.
- (53) Goodwin, F. K., K. R. Jamison, and *Manic-Depressive Illness*. "Oxford University Press." New York (1990): 186-209.
- (54) Frankenburg, Frances R., and Mary C. Zanarini. "Divalproex sodium treatment of

- women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study." *The Journal of clinical psychiatry* 63.5 (2002): 442-446.
- (55) Henry, Chantal, et al. "Affective instability and impulsivity in borderline personality and bipolar II disorders: similarities and differences." *Journal of psychiatric research* 35.6 (2001): 307-312.
- (56) Benjamin, Lorna Smith, and Stephen A. Wonderlich. "Social perceptions and borderline personality disorder: the relation to mood disorders." *Journal of abnormal psychology* 103.4 (1994): 610.
- (57) Levin, Frances R., and Grace Hennessy. "Bipolar disorder and substance abuse." *Biological psychiatry* 56.10 (2004): 738-748.
- (58) Sonne, Susan C., and Kathleen T. Brady. "Substance abuse and bipolar comorbidity." *Psychiatric Clinics of North America* 22.3 (1999): 609-627.
- (59) Merikangas, Kathleen R., and Denise E. Stevens. "Models of transmission of substance use and comorbid psychiatric disorders." *Dual diagnosis and treatment: Substance abuse and comorbid medical and psychiatric disorders* (1998): 31-53.
- (60) Strakowski, Stephen M., and Melissa P. DelBello. "The co-occurrence of bipolar and substance use disorders." *Clinical Psychology Review* 20.2 (2000): 191-206.
- (61) Ribeiro, Marcelo, Ronaldo Laranjeira, and Giuliana Cividanes. "Transtorno bipolar do humor e uso indevido de substâncias psicoativas." *Archives of Clinical Psychiatry* (2005).
- (62) Hasin, Deborah S., et al. "Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM): reliability for substance abusers." *The American journal of psychiatry* 153.9 (1996): 1195.
- (63) Albanese, Mark J., et al. "Comparison of measures used to determine substance abuse in an inpatient psychiatric population." *The American journal of psychiatry* (1994).
- (64) Albanese, Mark J., and Ronald Pies. "The bipolar patient with comorbid substance use disorder." *CNS drugs* 18.9 (2004): 585-596.
- (65) McElroy, Susan L. "Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder." *The Journal of clinical psychiatry* 65 (2003): 35-44.
- (66) Kosten, Thomas R., and Therese A. Kosten. "New medication strategies for comorbid substance use and bipolar affective disorders." *Biological Psychiatry* 56.10 (2004): 771-777.
- (67) Griffin, Margaret L. "Medication compliance among patients with bipolar disorder and

- substance use disorder." *J Clin Psychiatry* 59.4 (1998): 172A1-74.
- (68) Nunes, Edward V., et al. "Lithium treatment for cocaine abusers with bipolar spectrum disorders." *The American journal of psychiatry* 147.5 (1990): 655.
- (69) Calabrese, Joseph R., et al. "Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmark." *The Journal of clinical psychiatry* 62 (2000): 34-41.
- (70) Ballasiotes, Angelo A., and Tracy L. Skaer. "Use of lamotrigine in a patient with bipolar disorder and psychiatric comorbidity." *Clinical therapeutics* 22.9 (2000): 1146-1148.
- (71) Brown, E. Sherwood, et al. "Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence." *Journal of Clinical Psychiatry* 64.2 (2003): 197-201.
- (72) Sokolski, Kenneth N., et al. "Gabapentin as an adjunct to standard mood stabilizers in outpatients with mixed bipolar symptomatology." *Annals of clinical psychiatry* 11.4 (1999): 217-222.
- (73) Kampman, Kyle M., et al. "A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence." *Drug and alcohol dependence* 75.3 (2004): 233-240.
- (74) Johnson, Bankole A., et al. "Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial." *The Lancet* 361.9370 (2003): 1677-1685.
- (75) Nunes, Edward V., and Frances R. Levin. "Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis." *Jama* 291.15 (2004): 1887-1896.
- (76) Rothbaum, Barbara O., and Millie C. Astin. "Integration of pharmacotherapy and psychotherapy for bipolar disorder." *The Journal of clinical psychiatry* (2000).
- (77) Carroll, Kathleen M. "Behavioral therapies for co-occurring substance use and mood disorders." *Biological psychiatry* 56.10 (2004): 778-784.
- (78) Weiss, Roger D., Lisa M. Najavits, and Shelly F. Greenfield. "A relapse prevention group for patients with bipolar and substance use disorders." *Journal of substance abuse treatment* 16.1 (1999): 47-54.
- (79) McIntyre, Roger S., et al. "Medical comorbidity in bipolar disorder: reprioritizing unmet needs." *Current Opinion in Psychiatry* 20.4 (2007): 406-416.
- (80) Crump, Casey, et al. "Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study." *JAMA psychiatry* 70.9 (2013): 931-939.
- (81) Carney, Caroline P., and Laura E. Jones. "Medical comorbidity in women and men with bipolar disorders: a population-based controlled study." *Psychosomatic medicine* 68.5 (2006): 684-691.
- (82) Heffner, Jaimee L., et al. "The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar

- disorder: phenomenology and treatment considerations." *Bipolar disorders* 13.5-6 (2011): 439-453.
- (83) Yoon, Young-Hee, et al. "Effect of comorbid alcohol and drug use disorders on premature death among unipolar and bipolar disorder decedents in the United States, 1999 to 2006." *Comprehensive psychiatry* 52.5 (2011): 453-464.
- (84) Keck, Paul E., and Susan L. McElroy. "Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain." *The Journal of clinical psychiatry* 64.12 (2003): 1426-1435.
- (85) Calkin, Cynthia V., et al. "The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just co-morbid disorders." *Annals of medicine* 45.2 (2013): 171-181.
- (86) Rosmond, R., and P. Björntorp. "The hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke." *Journal of internal medicine* 247.2 (2000): 188-197.
- (87) Khanzode, Suchet D., et al. "Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors." *Redox Report* 8.6 (2003): 365-370.
- (88) Appels, A. D., et al. "Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease." *Psychosomatic Medicine* 62.5 (2000): 601-605.
- (89) Newcomer, John W., and Dan W. Haupt. "The metabolic effects of antipsychotic medications." *The Canadian Journal of Psychiatry* 51.8 (2006): 480-491.
- (90) Ray, Wayne A., et al. "Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death." *New England Journal of Medicine* 360.3 (2009): 225-235.
- (91) Crump, Casey, et al. "Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study." *JAMA psychiatry* 70.9 (2013): 931-939.
- (92) Moreira, C. L., Elisa Brietzke, and Beny Lafer. "Comorbidades médicas em pacientes ambulatoriais com transtorno do humor bipolar tipo 1." *Rev Psiquiatr Clin* 38 (2011): 227-30.

ANEXO - INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A revista 'PSIQUIATRIA CLÍNICA' publica artigos originais na área da Psiquiatria e Saúde Mental, escritos em português, em conformidade com as seguintes categorias: [1] artigos originais; [2] artigos de revisão; [3] casos clínicos; [4] cartas ao editor; [5] artigos especiais por convite.

Os manuscritos devem ser enviados para o endereço electrónico psiqdir@huc.min-saude.pt, ao cuidado do Editor da Revista 'Psiquiatria Clínica', em formato Microsoft Word, aceitando-se anexos (p. ex. imagens, tabelas) em formato JPEG ou Microsoft Excel.

Além do título do artigo, em português e em inglês, e da categoria de manuscrito escolhida, deverá ser indicado o nome dos autores, suas qualificações e filiações profissionais. Um autor deverá ser indicado como responsável pela correspondência, constando como contactos morada profissional, telefone e endereço electrónico. A informação referente aos autores - nome, qualificações e filiações, endereço e contactos do autor-correspondente - deverá ser remetida num ficheiro à parte, separado do corpo do artigo.

Os artigos devem ser acompanhados de um resumo, contendo uma descrição clara e concisa do artigo, que não deve exceder um limite de 200 palavras. Deverão ser indicadas palavras-chave, em número máximo de 4, que reflectam o conteúdo do manuscrito. Recomenda-se o uso de termos 'Medical Subject Headings', do Index Medicus. Resumos e palavras-chave deverão ser redigidos em 2 versões: português e inglês. Relativamente ao idioma do texto do artigo, serão aceites contribuições em português ou inglês.

A estrutura dos Artigos Originais, e Revisão, quando aplicável, deverá ser organizada segundo as secções: (1) Introdução, (2) Métodos, (3) Resultados, (4) Discussão, (5) Conclusões. Os Casos Clínicos deverão estruturar-se como: (1) Introdução, (2) Caso Clínico, (3) Discussão. A dimensão dos manuscritos, excluindo resumo e referências, deverá respeitar os seguintes limites de palavras: Artigos Originais – 5000, Artigos de Revisão – 7500, Casos Clínicos – 2000, Cartas ao Editor – 750.

As referências bibliográficas deverão adoptar as normas para publicação segundo o estilo Vancouver, do Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (vide http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), sendo citadas no texto por números árabes consecutivos, entre parêntesis, inseridos por ordem de entrada. A título de exemplo:

(1) Vaz-Serra A. A vulnerabilidade ao Stress. *Psiquiatria Clínica*. 2000; 20(4): 261-278.

A submissão de um manuscrito à revista implica a sua originalidade, nomeadamente que o

trabalho em questão não tenha sido anteriormente publicado, ou que não tenha sido submetido em simultâneo a outros periódicos científicos. Em termos éticos, nomeadamente no referente a autorias, recomenda-se a leitura e cumprimento das recomendações do Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (vide <http://www.icmje.org/recommendations>).

Os artigos submetidos serão avaliados pelo conselho editorial, que apreciará a sua conformidade com a linha editorial da ‘Psiquiatria Clínica’. Caso seja assinalada a necessidade de revisão, os pareceres serão comunicados aos autores, que deverão proceder às necessárias modificações antes de resubmeter o artigo. A revista não garante a publicação de todos os artigos que lhe sejam entregues, pelo que, em caso de rejeição do manuscrito, o mesmo será devolvido aos autores.

Os artigos publicados serão da exclusiva responsabilidade dos autores. Após a sua aceitação e publicação na revista ‘Psiquiatria Clínica’ tornar-se-ão propriedade desta, e a sua reprodução, total ou parcial, só poderá ser feita com autorização prévia do Editor. Estão salvaguardadas, como exceção, breves citações de texto utilizadas na elaboração de outros artigos científicos.

Fonte: Revista Psiquiatria Clínica [acesso em 14 de abril de 2017]. Disponível em: <http://www.revistapsiquiatriaclinica.eu/>