DORIS HUPFELD MORENO

**Prevalência e características do espectro bipolar em
amostra populacional definida da cidade de São Paulo**

Tese apresentada ao Departamento de
Psiquiatria da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Psiquiatria

Orientadora: Profa. Dra. Laura Helena Silveira
Guerra de Andrade

SÃO PAULO

2004

Dedicatória

A meus pais, Carla e Otto, pela eterna
retaguarda

Ao meu marido, Ricardo, pelo apoio e pelo
amor ao longo da vida

Aos meus filhos, Daniel, Lilian e Christel,
porque nunca se queixaram, e sim
compreenderam

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Laura Helena Silveira Guerra de Andrade, minha orientadora, pelo exemplo de seriedade e empenho como profissional, por ter me incentivado nesta empreitada e pelo carinho e amizade que nos unem.

Ao Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno, meu companheiro, pelo apoio e incentivo e pela experiência que pude adquirir no GRUDA.

À Psic. Maria Aparecida Dizotti, especialista em sistemas de alta pressão, por estar sempre presente e pelo carinho.

Ao Prof. Dr. Helio Elkis, pela orientação e apoio.

Ao Prof.Dr. Beny Lafer, pelas discussões acadêmicas e pelo carinho.

À Mariana Curi, hábil estatística, pela paciência e disponibilidade.

Aos companheiros do GRUDA, Drs. Cilly Kluger Issler, Frederico Navas Demétrio e Teng Chei Tung, pelas trocas de idéias e pelo apoio.

Aos Drs. Karla Mathias de Almeida e Rodrigo da Silva Dias pela amizade e pelo auxílio prestados.

Aos. Drs. Márcia Britto de Macedo Soares, Ana Claudia Taveira e Carlos Henrique Rodrigues dos Santos, e à Psic. Miréia Roso pelo apoio e amizade.

À Eliane Soares do Nascimento, meu braço direito, pela inestimável ajuda e presteza, e à Mirtes Soares Joseph, minha gratidão.

A Patrícia de Azevedo Lima, pela atenção e pela colaboração.

À Elisa Fukushima, pela lembrança dos prazos e pela gentileza no atendimento durante meu doutorado.

Aos meus pacientes, que me ensinaram a conhecer o espectro bipolar do humor, todo o meu respeito e admiração.

SUMÁRIO

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de siglas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1.	Conceito de Espectro Bipolar	4
1.2.	Epidemiologia do Transtorno do Humor (Afetivo) Bipolar	10
1.2.1.	Problemas Metodológicos	10
1.2.1.1.	Critérios Diagnósticos.	11
1.2.1.2.	Instrumentos	14
1.2.1.3	Definição de Caso	19
1.2.2.	Tipos de Estudos Epidemiológicos	20
1.2.2.1.	Estudos Clínicos	21
1.2.2.2.	Estudos de Coorte	23
1.2.2.3.	Estudos Populacionais	24
1.3.	Dificuldade do Diagnóstico e sua Importância	34
1.4.	Determinação do Espectro Bipolar	41
2.	OBJETIVOS	52
3.	HIPÓTESES	53
4.	SUJEITOS E MÉTODOS	54
4.1.	População Analisada	54
4.1.1	Amostragem	55
4.2.	MÉTODOS	56
4.2.1.	Instrumentos Utilizados	56

4.2.1.1	Inquérito sobre Uso de Serviços	56
4.2.1.2	Caderno de Dados Demográficos	57
4.2.1.3	Entrevista CIDI	58
4.2.1.4	Sintomas Depressivos e Maníacos do CIDI	59
4.2.1.5	Programa CIDI	62
4.2.2	Grupos Comparativos	68
4.2.2.1	Grupos do Espectro Depressivo	68
4.2.2.2	Grupo Controle	68
4.2.2.3	Definição dos Grupos do Espectro Bipolar	69
4.2.3	Risco de Suicídio	70
4.2.4	Comorbidades	71
4.2.5	Sintomas do CIDI incluídos na ACL	73
4.2.6	Análise Estatística	74
4.2.6.1	Análise de Classes Latentes	76
5.	RESULTADOS	82
5.1.	Categorias do Espectro Bipolar	84
5.1.1.	Prevalências ao longo da vida	86
5.1.2.	Características Demográficas	87
5.1.3.	Consequências de Sintomas Maníacos	89
5.1.3.1.	Situação Profissional e Desempenho Escolar	89
5.1.3.2.	Utilização de Serviços	91
5.1.3.3.	Significância Clínica	94
5.1.3.4.	Risco de Suicídio	95
5.1.4.	Prevalência das Síndromes Depressivas nos Subgrupos do Espectro Bipolar	99
5.1.5.	Comorbidades	104
5.1.5.1.	Transtornos Ansiosos	106
5.1.5.2.	Transtornos Associados ao Uso de Substâncias	111
5.1.5.3.	Bulimia e Transtorno Somatoforme	113
5.2.	Classes Latentes	114
5.2.1.	Prevalência e Características das Classes Latentes	115
5.2.1.1.	Afetivos Leves	119
5.2.1.2.	Bipolares	120
5.2.1.3.	Deprimidos Agitados	121
5.2.2.	Características Demográficas	123
5.2.3.	Condições de Trabalho e Desempenho Escolar	125
5.2.4.	Uso de Serviços.	127
5.2.5.	Significância Clínica	132
5.2.6.	Risco de Suicídio	132
5.2.7.	Associação com Síndromes Depressivas e Grupos do Espectro Bipolar	134
5.2.8.	Comorbidades	138
5.2.8.1.	Transtornos Ansiosos	142
5.2.8.2.	Transtornos Associados ao Uso de Substâncias	145
5.2.8.3.	Bulimia e Transtorno Somatoforme	147
6.	DISCUSSÃO	149
6.1	Grupos do Espectro Bipolar	150
6.1.1.	Prevalência do Espectro Bipolar	150

6.1.2.	Características Demográficas	153
6.1.3.	Conseqüências	154
6.1.3.1	Uso de Serviços	154
6.1.3.2.	Risco de Suicídio	157
6.1.3.3.	Significância Clínica	160
6.1.4	Prevalência do Espectro Depressivo	162
6.1.5	Comorbidades	164
6.1.5.1	Transtornos Ansiosos	165
6.1.5.2	Transtornos Associados ao Uso de Substâncias	169
6.1.5.3.	Bulimia	171
6.1.5.4	Transtorno Somatoforme	171
6.2	Classes Latentes	172
6.2.1.	Prevalências das Classes Latentes	172
6.2.2	Perfil Sintomatológico das Classes Latentes	174
6.2.3.	Características Demográficas	178
6.2.4.	Conseqüências	179
6.2.5.	Associação com Subtipos Depressivos e Grupos do Espectro Bipolar	181
6.2.6.	Comorbidades	182
7.	CONCLUSÕES	186
8.	ANEXO	188
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	207

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Prevalências de transtornos do humor em estudo da comunidade (%)	12
Tabela 2	Prevalências de transtornos do humor em estudos da comunidade (%)	16
Tabela 3	50 Principais causas de internação (AIH) com Maior Gasto (R\$) em mulheres. CID-10 - Lista de Morbidade SUS-SP – 2000. O número se refere à posição ocupada entre as 50 causas	36
Tabela 4	50 Principais causas de internação (AIH) em homens. CID-10 – lista de morbididade SUS-SP – 2000. O número se refere à posição ocupada entre as 50 causas	37
Tabela 5	Sintomas depressivos ao longo da vida do CIDI e variáveis incluídas na análise de classes latentes	60
Tabela 6	Sintomas maníacos ao longo da vida do CIDI e variáveis incluídas na análise de classes latentes	61
Tabela 7	Variáveis do programa CIDI que geraram diagnóstico do DSMIIIR*. Dados do EAC-IPq	72
Tabela 8	Frequência de sintomas depressivos da entrevista CIDI ao longo da vida. Dados do EAC - IPq n (%)	83
Tabela 9	Frequência dos sintomas de mania ao longo da vida da entrevista CIDI. Dados do EAC – IPq n (%)	83
Tabela 10	Prevalências ponderadas de acordo com o DSMIIIR dos transtornos psiquiátricos ao longo da vida. Dados do EAC-SP (n = 1.464) (%; erro-padrão)	84
Tabela 11	Prevalências ponderadas e não ponderadas ao longo da vida dos 4 grupos do espectro bipolar, definidos segundo o DSMIIIR e o critério de significância clínica (%; e.p.). Dados do EAC-SP (n = 1.464)	85
Tabela 12	Prevalências ponderadas e não ponderadas ao longo da vida dos 4 subtipos depressivos, definidos segundo o DSMIIIR e o critério de significância clínica do CIDI, e de qualquer depressão (depressão + distímia) (%; e.p.). Dados do EAC-IPQ (n = 1.464)	86
Tabela 13	Características demográficas ponderadas dos 4 grupos do espectro bipolar, originados do DSMIIIR e do CIDI, e dos controles não-afetivos ao longo da vida*. Dados do estudo EAC-IPq	88
Tabela 14	Consequências, uso de serviços, significância clínica e risco de suicídio nos grupos do espectro bipolar, originados do DSMIIIR e do CIDI, e nos controles não-afetivos ao longo da vida. Dados controlados São Paulo (%; erro-padrão)	90
Tabela 15	Odds ratios controlados por sexo e idade de uso de serviços e risco de suicídio nos grupos do espectro bipolar,	92

	originados do CIDI/ DSMIIIR. Dados do estudo EAC-IPq São Paulo. Grupo de referência: Controles não-afetivos	
Tabela 16	Odds ratios controlados por sexo e idade de uso de serviços e risco de suicídio nos grupos do espectro bipolar, originados do DSMIIIR e do CIDI. Dados do estudo ECA-IPq São Paulo. Grupo referência: Sintomas Maníacos	98
Tabela 17	Prevalência ponderada dos subtipos depressivos e de qualquer depressão (depressão + distímia) ao longo da vida nos 4 grupos do espectro bipolar, originados do CIDI/ DSMIIIR, e nos controles não-afetivos. Dados do EAC-IPQ São Paulo (%; e.p.)	100
Tabela 18	Odds ratios controlados por sexo e idade dos subtipos depressivos, incluindo qualquer depressão(depressão + distímia), ao longo da vida nos grupos do espectro bipolar,originado do CIDI/ DSMIIIR	100
Tabela 19	Odds ratios controlados por sexo e idade dos subtipos depressivos, incluindo qualquer depressão (depressão + distímia), nos grupos do espectro bipolar, originado do DSMIIIR e do CIDI, considerando o grupo Sintomas Maníacos como grupo de referência. Dados do estudo EAC-IPq São Paulo	103
Tabela 20	Prevalência ponderada das comorbidades psiquiátricas e dos ataques de pânico ao longo da vida nos 4 grupos do espectro bipolar, originados do CIDI/ DSMIIIR, e nos controles não-afetivos. Dados do EAC-IPq São Paulo (n = 1.464) (%; erro-padrão)	105
Tabela 21	Odds ratios controlados por idade e sexo das comorbidades psiquiátricas e dos ataques de pânico nos grupos do espectro bipolar, originados do CIDI/ DSMIIIR. Grupo de referência: Controles não-afetivos. Dados do estudo EAC-IPq São Paulo	109
Tabela 22	- Odds ratios controlados por sexo e idade das comorbidades psiquiátricas e dos ataques de pânico nos grupos do espectro bipolar, originados do CIDI / DSMIIIR. Grupo de referência: Sintomas Maníacos. Dados do estudo EAC-IPq São Paulo	110
Tabela 23	Prevalência ponderada e não-ponderada das classes latentes geradas a partir dos sintomas afetivos do CIDI ao longo da vida. Dados do estudo EAC-IPq São Paulo (n= 1.464)	115
Tabela 24	Probabilidades condicionais dos sintomas depressivos do CIDI/DSMIIIR no modelo de 4 classes da análise de classes latentes. Dados do EAC-IPq São Paulo	118
Tabela 25	Número de sintomas maníacos e probabilidades condicionais dos sintomas maníacos do CIDI/DSMIIIR observados no modelo de 4 classes da análise de classes latentes. Dados ECA-IPq São Paulo	119

Tabela 26	Características demográficas ponderadas das 4 classes latentes dos sintomas afetivos do CIDI ao longo da vida. Dados do estudo EAC São Paulo (%; erro-padrão)	124
Tabela 27	- Consequências, uso de serviços e risco de suicídio nas 4 classes latentes geradas a partir dos sintomas afetivos do CIDI ao longo da vida. Dados ponderados do estudo do EAC São Paulo	126
Tabela 28	Odds ratios controlados por sexo e idade de uso de serviços e risco de suicídio nas 4 classes latentes dos sintomas afetivos do CIDI. Dados do estudo EAC-IPQ São Paulo. Classe de referência: Eutímicos	129
Tabela 29	Odds ratios controlados por sexo e idade de uso de serviços e risco de suicídio nas 4 classes latentes dos sintomas afetivos do CIDI ao longo da vida. Dados do estudo EAC-IPq São Paulo. Classe de referência: Afetivos Leves	131
Tabela 30	Prevalências ponderadas e erros-padrão dos subtipos depressivos e dos grupos do espectro bipolar, originados do CIDI/ DSMIIIR ao longo da vida, nas 4 classes latentes de sintomas depressivos maníacos do CIDI. Dados do EAC-IPq São Paulo (%; erro-padrão)	135
Tabela 31	Odds ratios controlados por sexo e idade dos subtipos depressivos, incluindo qualquer depressão (depressão+distímia DSMIIIR e do CIDI, no modelo de 4 classes latentes dos sintomas afetivos do CIDI. Dados do estudo ECA-IPq São Paulo Classe de referência: Afetivos Leves	137
Tabela 32	Comorbidades psiquiátricas ponderadas e ataques de pânico ao longo da vida no modelo de 4 classes de sintomas depressivos e maníacos do CIDI. Dados do EAC – IPq (n = 1.464) (%; erro -padrão)	140
Tabela 33	Odds ratios controlados por sexo e idade de comorbidades psiquiátricas ao longo da vida nas 4 classes latentes dos sintomas afetivos do CIDI. Dados do estudo ECA-IPq São Paulo. Classe de referência: Eutímicos	141
Tabela 34	Odds ratios controlados por sexo e idade de comorbidades psiquiátricas ao longo da vida nas 4 classes latentes dos sintomas afetivos do CIDI. Dados do estudo ECA-IPq Paulo. Classe de referência: Afetivos Leve	144

LISTA DE SIGLAS

TAB	TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR
CID	CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
DSM	DIAGNOSTIC STATISTIC MANUAL/ MANUAL ESTATÍSTICO DIAGNÓSTICO
APA	AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION
GRUDA	GRUPO DE ESTUDOS DE DOENÇAS AFETIVAS
IPq HC-FMUSP	INSTITUTO DE PSIQUIATRIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO PAULO
UP	UNIPOLAR
BP	BIPOLAR
RDC	RESEARCH DIAGNOSTIC CRITERIA
SADS	SCHEDULE FOR AFFECTIVE DISORDERS AND SCHIZOPHRENIA
CDS	COLLABORATIVE DEPRESSION STUDY
NIMH	NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH
DIS	DIAGNOSTIC INTERVIEW SCHEDULE
NCS	NATIONAL COMORBIDITY SURVEY
ICPE	INTERNATIONAL CONSORTIUM IN PSYCHIATRIC EPIDEMIOLOGY
MDQ	MOOD DISORDER QUESTIONNAIRE
HCA	HYPOMANIA CHECKLIST OF ANGST
SCI-MOODS	STRUCTURED CLINICAL INTERVIEW FOR MOOD SPECTRUM
SCID	STRUCTURED CLINICAL INTERVIEW FOR DSMIV AXIS I DISORDERS
TAB SOE	TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR SEM OUTRA ESPECIFICAÇÃO
NHANES III	THIRD NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY
MDQ	MANIC DISORDER QUESTIONNAIRE
SFBN	STANLEY FOUNDATION BIPOLAR TREATMENT OUTCOME NETWORK
DMDA	DEPRESSION AND BIPOLAR SUPPORT ALLIANCE
SUS	SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
EBP	ESPECTRO BIPOLAR
ICPE	CONSÓRCIO INTERNACIONAL EM EPIDEMIOLOGIA PSIQUIÁTRICA
ACL	ANÁLISE DE CLASSES LATENTES
TAG	TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA
EAC-IPQ.	ESTUDO DA ÁREA DE CAPTAÇÃO DO INSTITUTO DE PSIQUIATRIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CIDI	COMPOSITE INTERNATIONAL DIAGNOSTIC INTERVIEW /ENTREVISTA DIAGNÓSTICA COMPOSTA INTERNACIONAL
HSS	HIPOMANIA SUBSINDRÔMICA

SM	SINTOMAS MANÍACOS
DSS	DEPRESSÃO SUBSINDRÔMICA
BP I	BIPOLAR TIPO I
BP II	BIPOLAR TIPO II
SPSS	PROGRAMA ESTATÍSTICO
OR	ODDS-RATIOS
AACL	ANÁLISE DE AGLOMERAÇÃO POR CLASSES LATENTES
AIC	CRITÉRIO DE INFORMAÇÃO DE AKAIKE
BIC	CRITÉRIO BAYESIANO DE INFORMAÇÃO

Lista de Abreviaturas

ed.	Edição
et al.	e outros
pp	Páginas
g.l.	Graus de liberdade
d.p.	Desvio padrão
e.p.	Erro padrão

Lista de Símbolos

<	Menor
>	Maior
≥	Menor ou igual a
%	Porcentagem
+	Positivo
=	Igual a
-	Ausente

RESUMO

Moreno, D.H. **Prevalência e características do espectro bipolar em amostra populacional definida da cidade de São Paulo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.**

O espectro bipolar tem sido pouco investigado na população geral, devido a dificuldades metodológicas e crenças de que o transtorno bipolar é raro. No presente estudo a prevalência do espectro bipolar ao longo da vida na amostra do EAC-IPq São Paulo (N=1464) foi de 8,3 % ampliando critérios do DSMIII-R e considerando significância clínica. Uma análise de classes latentes aplicada aos sintomas maníacos e depressivos do CIDI revelou 4 classes, entre elas a de bipolares, prevalente em 10,7%. Os grupos do espectro bipolar e a classe de bipolares se assemelharam nas características demográficas, maior uso de serviços de saúde, principalmente médicos gerais, maior risco de suicídio e significância clínica, e mais comorbidades psiquiátricas, comparando com controles não-afetivos, demonstrando sua utilidade clínica.

SUMMARY

Moreno, D.H. **Prevalence and characteristics of the bipolar spectrum in a catchment area of the city of São Paulo [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.**

The bipolar spectrum is not sufficiently studied in epidemiological studies, due to methodological difficulties and beliefs that bipolar disorder is rare. In the present study the sample (N=1464) of the ECA São Paulo yielded a lifetime prevalence of 8,3 % for the bipolar spectrum, extended from de DSMIIR and the clinical significance criteria. A latent class analysis applied to the manic and depressive symptoms of the CIDI revealed 4 classes, including a bipolar class, prevalent in 10,7 % of the subjects. The bipolar spectrum groups were similar to the class of bipolars by means of demographic characteristics, significantly more services use, mainly general medical, suicide risk, and psychiatric comorbidities, compared to non-affective controls, supporting its clinical utility.

“A insanidade maníaco-depressiva... inclui de um lado todo domínio da assim chamada insanidade periódica ou circular, de outro a mania simples, a maior parte dos estados mórbidos denominados melancolia... e certas colorações de humor leves ou levíssimas, algumas periódicas, outras continuamente mórbidas, que de um lado devem ser consideradas como o rudimento de transtornos mais graves, de outro transitam sem clara delimitação para o domínio da predisposição pessoal. No decorrer dos anos eu me convenci mais e mais de que todos estados acima mencionados somente representam manifestações de um único processo mórbido.

O que me trouxe a esta posição é a experiência de que, independente de múltiplas diferenças externas, certas características fundamentais comuns recorrem em todos estados mórbidos mencionados.”

Kraepelin, pp 1-2, 1921

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos temos testemunhado um aumento do interesse no estudo da prevalência e da importância da identificação de todo o espectro bipolar, que inclui as formas clássicas do transtorno do humor (afetivo) bipolar (TAB) e as mais leves, inclusive temperamentais, e que não preenchem os atuais critérios diagnósticos pela Classificação Internacional de Doenças, 10a. edição (CID 10, OMS, 1993) e pelo Manual Diagnóstico e Estatístico nas edições 3a. (DSMIII, APA, 1980), 3a. revisada (DSMIIIR, APA, 1987) e 4a. (DSMIV, APA, 1994). As manifestações mais suaves dos sintomas maníacos são difíceis de determinar porque os pacientes tendem a se queixar apenas dos sintomas depressivos, muito mais frequentes ao longo da vida, dando-se conta dos sintomas maníacos como momentos ou períodos de bem-estar ou remissão (Ghaemi, Goodwin, 2002). Por outro lado, os psiquiatras tendem a não pesquisar ativamente os sintomas do espectro maníaco, detendo a noção de que o TAB é raro (Bowden, 2001). De fato, grandes levantamentos epidemiológicos apontaram para uma prevalência do TAB ao longo da vida em torno de 1 % (Bebbington, 1995), mas estudos clínicos e populacionais mais recentes evidenciaram taxas em de 3 a 8,8 % (Angst, 1998).

A identificação dos pacientes pertencentes ao espectro bipolar possui grande importância clínica, social e econômica (Hirschfeld et al., 2003a; Simon, 2003). Apesar da terapêutica disponível, o transtorno bipolar continua sendo pouco diagnosticado e inadequadamente tratado (Akiskal et al., 2000; Ghaemi et al., 2000). Entre as consequências da falta de diagnóstico estão o agravamento do curso pelo tratamento iatrogênico com antidepressivos, maior risco de suicídio, alcoolismo, drogadicção, risco de contrair doenças sexualmente transmissíveis, principalmente AIDS, e problemas legais (Calabrese et al., 2003, Dunner 2003). Transtornos bipolares são doenças psiquiátricas crônicas que demoram em média 10 anos desde o início dos sintomas para serem diagnosticados e tratados (Suppes et al., 2001; Hirschfeld et al., 2003) e mesmo suas formas subsindrômicas carregam elevado potencial de desfechos negativos sociais e funcionais em adolescentes (Lewinsohn et al., 1995) e adultos (Angst et al., 2003). Provavelmente as taxas elevadas de comorbidades com alcoolismo e abuso/dependência de substâncias e com transtornos ansiosos potencializam as consequências do transtorno bipolar (Goodwin, Jamison, 1990).

No Brasil não há estudos publicados sobre a prevalência e características do espectro bipolar. O primeiro levantamento populacional acerca da prevalência e dos fatores de risco de uma série de transtornos mentais (Andrade et al., 2002) utilizando uma

entrevista psiquiátrica estruturada relatou uma prevalência ao longo da vida de 16,8 % para o transtorno depressivo, 4,3 % para a distímia e 1 % para o TAB, conforme a CID 10 (OMS, 1993). Este estudo também permitiu diagnósticos pelo DSMIIIIR (APA, 1987) e seu banco de dados será utilizado nesta tese.

Nesta tese pretendeu-se avaliar a prevalência dos sintomas maníacos e depressivos na comunidade, a presença de um espectro maníaco-depressivo mais amplo (ou seja, o que convencionamos chamar de “bipolaridade”), diferente do especificado nos critérios do DSMIIIIR e da CID 10, e determinar as características deste espectro bipolar. Para que as prevalências estimadas tenham utilidade no planejamento de estratégias de saúde, adotou-se o critério de “significância clínica” (Narrow et al., 2002), uma vez que o levantamento de transtornos mentais de importância clínica leva em conta as respostas às questões relativas ao uso de serviços de saúde, procura de profissional(is) e uso de medicamentos devido ao transtorno.

A escolha do tema se deu porque a doutoranda tem uma experiência clínica de mais de 20 anos no diagnóstico e tratamento do transtorno bipolar numa unidade especializada em Transtornos do Humor, o Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq – HC – FMUSP), e vem se preocupando com as deficiências da identificação do TAB, e

por extensão do espectro bipolar em nosso meio, o que impede o correto tratamento e a implementação de políticas de saúde mental adequadas para o que considera um problema de saúde pública.

Em seguida serão: 1) revisados os conceitos de espectro bipolar, 2) revisados os estudos epidemiológicos mais importantes, 3) discutidas a dificuldade do diagnóstico do espectro bipolar e sua importância, e 4) descritos os fundamentos da determinação do espectro bipolar nesta tese.

1.1. Conceito de Espectro Bipolar

Condições de espectro referem-se a uma visão dimensional da psicopatologia, que abarca uma ampla gama de manifestações de um determinado transtorno, incluindo sintomas nucleares e mais graves até características mais leves associadas ao transtorno de base (Frank et al., 2002). No caso do transtorno bipolar, manifestações do espectro podem estar presentes durante, entre ou mesmo na ausência de um quadro que preencha os critérios diagnósticos (Cassano et al., 1999a). Abrangem desde as formas clássicas dos transtornos do humor, depressão e mania, passando pelas mais leves, como distímia, hipomania e ciclotímia, indo até aspectos temperamentais considerados precursores das formas clínicas mais graves. Ao longo das duas últimas décadas o conceito de espectro bipolar foi sendo modificado e ampliado com novos subtipos de transtorno

bipolar, aproximando-se cada vez mais do conceito original proposto por Kraepelin.

No final do século XIX Kraepelin (1921) separou a insanidade maníaco-depressiva da esquizofrenia. Ele englobava inicialmente as psicoses circulares e as manias simples, mas foi sucessivamente incluindo vários tipos de melancolias, posteriormente denominadas estados depressivos. Assim, o conceito de espectro do humor teve origem no seu trabalho clínico minucioso, mais de cem anos atrás. Baseava-se em diagnóstico cuidadoso a partir da avaliação longitudinal dos casos, evolução episódica, prognóstico mais benigno (comparado com a esquizofrenia) e história familiar. A partir das últimas edições de seu “Lehrbuch der Psychiatrie”, Kraepelin (1921) ampliou o conceito da doença maníaco-depressiva, passando a incluir formas clínicas que integravam o que atualmente define o assim chamado *espectro bipolar*: depressões recorrentes que cursavam com menor grau de excitação (hipomania), aquelas que irrompiam de predisposições temperamentais de tipo ciclotímico, irritável ou maníaco, várias combinações de sintomas maníacos e depressivos, os chamados estados mistos, e finalmente depressões com história familiar da doença maníaco-depressiva, alcoolismo ou ambas.

Leonhard (1986) propôs a classificação das psicoses afetivas nas formas monopolar (ou unipolar – UP) e bipolar (BP), referindo-se respectivamente às depressões crônicas ou recorrentes e às que alternavam com manias ou hipomanias. Estudos naturalísticos subseqüentes verificaram diferenças entre ambas formas quanto a história

familiar, evolução natural e resposta terapêutica (Goodwin; Jamison, 1990). A distinção unipolar-bipolar resultou na separação dos transtornos depressivos dos transtornos bipolares estritamente definidos, o que foi útil para a pesquisa, mas não definiu uma série de condições na interface entre pacientes unipolares e bipolares.

Originalmente Dunner et al. (1976) haviam identificado dois grupos distintos com base na gravidade destas euforias, dando origem ao conceito de “espectro” na doença maníaco-depressiva. Classificaram pacientes internados por depressão que tiveram hipomanias como bipolares tipo II, separando-os dos pacientes com transtorno bipolar tipo I, que foram internados devido a um episódio maníaco. Entretanto, havia muitos familiares de pacientes com doença maníaco-depressiva que apresentavam sintomatologia predominantemente depressiva associada a euforias menos acentuadas que a mania (Akiskal et al., 2000).

Estes casos foram incluídos na classificação de Angst (1978, apud Goodwin, Jamison, 1990), que elaborou um *continuum* constituído por hipomania (m), ciclotimia (md), mania (M), mania com depressão leve (Md), mania com depressão maior (MD), e depressão maior com hipomania (Dm). Estudos familiares e clínicos corroboraram para a inclusão de novas formas ao espectro bipolar. Em 1992, Young e Klerman propuseram 6 tipos: bipolar I, caracterizado pela presença de depressão maior e mania; bipolar II, por hipomania e depressão, bipolar III, por hipomania com sintomas depressivos, bipolar IV, secundário a doenças ou drogas, bipolar

V, sujeitos com depressão unipolar e história familiar positiva de TAB, e bipolar VI, mania unipolar.

Uma série de estudos clínicos e epidemiológicos evidenciou várias outras formas caracterizadas por diferentes combinações de sintomas maníacos e depressivos. Akiskal, Pinto (1999) classificaram o espectro bipolar em 7 tipos: bipolar I - depressão com mania, bipolar I $\frac{1}{2}$ - sintomas hipomaníacos superpostos a depressão, bipolar II - depressão com hipomania, bipolar II $\frac{1}{2}$ - depressão ciclotímica - estados de humor distímicos com sintomas hipomaníacos superpostos, bipolar III - hipomania desencadeada por antidepressivos, bipolar III $\frac{1}{2}$ - bipolaridade mascarada por uso de estimulantes, e bipolar IV - depressão hipertímica. Estudos levando em conta o temperamento hipertímico (Akiskal, 1996), caracterizado pela presença crônica de traços maníacos que não preenchem critérios de hipomania ou mania, e a depressão hipertímica, representada pela superposição de uma depressão a um indivíduo hipertímico (Cassano et al., 1999a), auxiliaram na classificação dos estados mistos (Akiskal et al., 2000).

No estudo de coorte de Angst (1998) determinou-se a presença de formas clínicas recorrentes da hipomania e a sua duração modal. Validou-se a hipomania recorrente breve (sintomas hipomaníacos durando 1 dia ou mais, pelo menos mensalmente durante 1 ano), a hipomania esporádica breve (sintomas hipomaníacos durante um dia, menos freqüentes que mensalmente) e os sintomas maníacos (qualquer sintoma maníaco não preenchendo critérios para uma síndrome hipomaníaca). De grande

importância clínica neste estudo foi a observação de uma prevalência maior de episódios depressivos curtos na hipomania recorrente breve e maior uso de antidepressivos, comparado com os hipomaníacos pelo DSMIV. Outro achado fundamental foi a determinação da duração modal da hipomania em 1 a 3 dias, fixando-a em um mínimo de 2 dias (Angst, 1998). O limite de tempo mínimo imposto para o diagnóstico da hipomania pelo DSMIV, através de uma convenção arbitrária, era de 4 dias (Dunner, 1998). Modificando-se o critério temporal foi possível validar uma série de condições que integram o espectro bipolar nos dias de hoje.

Assim, o conceito do espectro bipolar vem se ampliando graças a um acúmulo de informações epidemiológicas e clínicas e cada pesquisador o define de uma maneira própria. Dunner (2003), por exemplo, incluiu vários subgrupos clínicos: esquizoafetivos bipolares, bipolares de tipo I (os que apresentaram mania), bipolares tipo II (nunca tiveram mania, somente hipomania), estados mistos tipo I (depressão e mania simultâneos) e tipo II (depressão com sintomas maníacos), hipomania decorrente do uso de antidepressivos, ciclotimia, temperamento hipertímico, depressão no contexto de história familiar de transtorno bipolar e hipomania breve (duração < 4 dias). Por outro lado, Ghaemi et al. (2001) propuseram uma definição de espectro bipolar (abaixo) no formato de critérios operacionais, fundamentados no conhecimento clínico-epidemiológico e terapêutico acumulado ao longo dos últimos anos. Uma condição pertence ao espectro bipolar se houver:

- A. Pelo menos um episódio depressivo maior
- B. Ausência de episódios espontâneos de mania ou hipomania
- C. Um dos seguintes, além de 2 critérios do item D, ou ambos e 1 item do critério D:
 - 1. História familiar de transtorno bipolar em parente de primeiro grau
 - 2. Mania ou hipomania induzida por antidepressivos
- D. Se nenhum item do critério C estiver presente, 6 dos 9 seguintes são necessários:
 - 1. Personalidade hipertímica (de base, não estado não depressivo)
 - 2. Episódios depressivos recorrentes (>3)
 - 3. Episódios depressivos breves (em média, <3 meses)
 - 4. Sintomas depressivos atípicos (critérios DSM-IV)
 - 5. Episódios depressivos psicóticos
 - 6. Idade de início precoce do episódio depressivo (<25 anos)
 - 7. Depressão pós-parto
 - 8. Perda de efeito antidepressivo (resposta aguda, mas não profilática)
 - 9. Falta de resposta a ≥ 3 ensaios antidepressivos

Nesta tese o conceito de espectro bipolar abarca um *continuum* de manifestações clínicas, que será investigado através dos tipos TAB I e II do DSMIII-R e de um agrupamento de sintomas maníacos do “Composite

International Diagnostic Interview” (CIDI; OMS, 1990), a partir do qual se originam os diagnósticos pelo DSM-IV e pela CID 10. Aplicar a visão de espectro em estudos epidemiológicos é de fundamental importância, pois permite averiguar melhor a extensão do problema e as características do transtorno bipolar na população geral, auxiliando a direcionar estratégias de saúde pública.

1.2. Epidemiologia do Transtorno do Humor (Afetivo) Bipolar

1.2.1. Problemas Metodológicos

O estudo da doença maníaco-depressiva foi particularmente enviesado por *problemas metodológicos*, desde os diagnósticos até os terapêuticos, levando invariavelmente a uma subestimação da incidência e da prevalência do transtorno bipolar. Goodwin e Jamison (1990) levantaram 4 fatores relacionados com a variabilidade das informações epidemiológicas coletadas e de sua interpretação: os diferentes *critérios diagnósticos* utilizados, os *instrumentos* utilizados na coleta das informações, diferenças na *definição de caso*, e introdução de um *tratamento eficaz*. Por exemplo, antes da litoterapia era indiferente diagnosticar um paciente como maníaco-depressivo ou esquizofrênico, porque os tratamentos eram os mesmos, mas houve um aumento da identificação do transtorno afetivo bipolar (TAB) com

o surgimento de um tratamento mais específico, como o lítio (Goodwin e Jamison, 1990).

1.2.1.1. Critérios Diagnósticos

A importância dos critérios diagnósticos ganhou relevância a partir do estudo U.S. – U.K. (“United States – United Kingdom Diagnostic Project”; Cooper et al., 1972), em que se demonstrou que em Nova Iorque os pacientes recebiam duas vezes mais o diagnóstico de esquizofrenia e 6 vezes mais o de alcoolismo que os de Londres, onde eles tinham 12 vezes mais chance de serem diagnosticados como maníacos e 5 vezes mais como deprimidos psicóticos. Estas diferenças praticamente desapareceram com a adoção de critérios diagnósticos de pesquisa consistentes. Desde que as definições dos sintomas e termos diagnósticos sejam mais precisas, a delimitação do que é um caso torna-se mais confiável. A introdução do “Research Diagnostic Criteria” (RDC, Spitzer et al., 1978) permitiu os primeiros estudos populacionais confiáveis, por meio do uso de uma entrevista estruturada, a “Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia” (SADS, Spitzer, Endicott, 1979), e incluiu TAB tipo I e II, e a ciclotimia como diagnósticos possíveis do espectro bipolar. Os estudos que utilizaram o RDC forneceram prevalências maiores do TAB já na década de oitenta, porque o tempo mínimo de sintomas para um diagnóstico provável era de 2 dias; além disso, o diagnóstico de TAB era possível, mesmo que o

sujeito só tivesse apresentado distímia ou depressão menor (Tabela 1). A adoção do SADS/RDC permitiu os estudos prospectivos, atualmente de mais 20 anos, do “Collaborative Depression Study” (CDS) do Instituto Nacional de Saúde Mental (“National Institute of Mental Health” - NIMH) americano, que comparou amostras de pacientes deprimidos, bipolares tipo I e bipolares tipo II (Judd et al., 2003a,b,c).

Tabela 1 – Prevalência ao longo da vida de transtornos do espectro bipolar

ESTUDO	Instrumentos	Período	%
Oliver e Simmons, 1985	DIS/ DSMIII	Ao longo da vida	3,3
Faravelli, Incerpi, 1985	SADS/ RDC	1 ano	3,4
Heun e Maier, 1993	SADS/ RDC	Ao longo da vida	6,5
Levav et al., 1993	SADS/ RDC	6 meses	2,6
Szadoczky et al., 1998	DIS/ DSMIIIR	Ao longo da vida	5,1
Angst e al., 2003	HCA/ DSMIV	1 ano	10,9
Judd & Akiskal, 2003	DIS/ DSMIII	Ao longo da vida	6,4
Hirschfeld et al., 2003	MDQ/ DSMIV	Ao longo da vida	3,7

Utilizando o SADS/RDC em um estudo familiar controlado, Heun, Maier (1993) haviam estimado a mesma prevalência de TAB I e II em parentes, mas o interessante neste estudo foi a prevalência ao longo da vida de 6,5 % nos controles sadios, representada por 0,5 % de TAB I, 0,5% de TAB II, 1,4 % de ciclotimia e 4,1 % de hipomania (Tabela 1). Adaptando os critérios SADS/RDC a uma amostra de pacientes de clínicos gerais de Florença, Faravelli, Incerpi (1985) estimaram a prevalência de 12 meses do TAB I e II em 1,7 %, de TAB atípico em 0,3 % e de ciclotimia em 1,4 %, totalizando 3,4 % de 639 sujeitos (Tabela 1). Levav et al. (1993) avaliaram 2741 jovens de Israel pelo SADS/RDC e estimaram a prevalência do espectro bipolar em 3 % da população (Tabela 1). Eles encontraram uma

prevalência baixa de alcoolismo e abuso/dependência de drogas e taxas semelhantes de depressão em homens e mulheres.

Entretanto, a linha de corte para o diagnóstico divergiu entre um estudo e outro, em detrimento da investigação e da identificação das formas mais leves da doença afetiva, que englobaram o espectro bipolar. A evolução dos sistemas diagnósticos, tanto dos Manuais Diagnósticos e Estatísticos dos Transtornos Mentais (DSMs) da Associação Psiquiátrica Americana (APA), como da Classificação Internacional de Doenças (CID) da Organização Mundial da Saúde (OMS), assim como dos instrumentos utilizados para coleta de dados, ilustram algumas diferenças obtidas na prevalência do TAB nos últimos 20 anos.

A terceira edição do DSM (DSM-III) (APA, 1980) baseou-se nos critérios de pesquisa da Universidade de Washington (Feighner et al., 1972), que enviesava o clínico para o diagnóstico de transtorno afetivo, uma vez que anteriormente pacientes com manias psicóticas graves eram diagnosticados como esquizofrênicos (Akiskal, 1996; Dunner, 1998). Os transtornos do humor bipolares incluíam o TAB (pelo menos uma semana de sintomas maníacos ou hospitalização), transtorno ciclotímico e transtorno bipolar atípico (incluía todos transtornos bipolares que não preenchiavam critérios específicos e os bipolares de tipo II – depressão e hipomania). O transtorno bipolar propriamente dito, portanto, deveria refletir o TAB tipo I. Um dos primeiros a utilizá-lo foram Oliver, Simmons (1985), adotando a “Diagnostic Interview Schedule” (DIS; Robins et al., 1981) com critérios operacionais do DSMIII, estimaram uma prevalência de 3 % para o transtorno bipolar atípico e de 0,3 % para episódio maníaco, em uma amostra de 298 voluntários (Tabela 1). No DSMIIIR (APA, 1987) houve poucas alterações: mantiveram-se transtorno afetivo bipolar, ciclotimia e transtorno bipolar não especificado (também incluindo bipolar tipo II), mas excluiu-se o critério temporal da mania. Somente no DSMIV (1994) o TAB tipo II foi incluído especificamente e a duração mínima e arbitrária de 4 dias deveu-se

ao intento de manter consistência com a décima edição da CID (CID 10; OMS, 1993), que se desenvolveu paralelamente. Resgatou-se o critério temporal da mania, de duração mínima de uma semana, e incluiu-se a ciclagem rápida como especificador de curso. Pacientes que tinham hipomanias durando menos de 4 dias e depressões menos de duas semanas eram diagnosticados como ciclotímicos. Havia o intuito de não superestimar o diagnóstico de transtorno bipolar na comunidade, e assim os diagnósticos de hipomania e de mania permaneceram restritivos (Dunner, 1998). Um dos motivos foi o receio do uso excessivo de lítio pelos clínicos (Dunner,Tay, 1993).

1.2.1.2. Instrumentos

Por mais que um sistema diagnóstico seja consistente e objetivo, a confiabilidade diagnóstica também depende da qualidade dos dados coletados. Em estudos epidemiológicos utilizam-se entrevistas, estruturadas ou não, e escalas de avaliação. A técnica da coleta de informações vem evoluindo em função da necessidade de integrar conhecimentos adquiridos em pesquisa clínica e em levantamentos epidemiológicos. Além das entrevistas utilizadas nos levantamentos epidemiológicos, desenvolveram-se novas, direcionadas à investigação do espectro bipolar, em especial da hipomania.

Adotaram-se entrevistas aplicadas por leigos, como a "Diagnostic Interview Schedule" (DIS; Robins et al., 1981), que permitiram o levantamento da prevalência de cltranstornos mentais na comunidade, seguindo os critérios do DSMIII, e a "Composite International Diagnostic Interview" (CIDI; OMS, 1993) fornecia diagnósticos de acordo com o DSMIIIR (APA, 1987) e com a CID 10 (OMS, 1993). A DIS foi utilizada no "Epidemiological Catchment Area Program" (ECA)(Robins e

Regier, 1991), primeiro grande estudo epidemiológico, realizado em 5 cidades americanas. A CIDI foi aplicada em 18.000 sujeitos de todos EUA, em outro estudo populacional amplo, o “National Comorbidity Survey” (NCS) (Kessler et al., 1994) (Tabela 2). Durante a última década a CIDI foi utilizada em estudos epidemiológicos de outros países, e em decorrência disso a OMS criou em 1998 o “International Consortium in Psychiatric Epidemiology” (ICPE), a fim de coordenar análises comparativas entre os estudos (WHO ICPE, 2000). Esse consórcio reúne Brasil, Canadá, Alemanha, México, Holanda, Turquia e Estados Unidos.

Tabela 2 - Prevalências de transtornos do humor em estudos da comunidade (%)

ESTUDOS	AUTORES	AMOSTRA n	DIAGNÓSTICO/ ENTREVISTA	DEPRESSÃO MAIOR	DISTIMIA	TAB*	EBP**
ECA	Weissman et al., 1984, 1988	18.000	DSM III/DIS	4,9	3,2	1,3	-
NCS	Kessler et al., 1994	8.098	DSM IIIR/CIDI	17,7	-	1,6	-
HUNGRIA	Szadoczky et al., 1998	2.953	DSM IIIR/DIS	15,1	4,5	3,5	5,1
NEMESIS	Bijl et al., 1998 ten Have et al., 2002	7.076	DSM IIIR/CIDI	15,4	6,3	1,9	-
EAC-Ipq-SP	Andrade et al., 2002	1.464	CID 10/CIDI	16,8	4,3	1,0	-
NHANES III	Jonas et al., 2003	8.602	DSMIII/DIS	8,6	3,4	1,6	-
Reanálise ECA	Judd, Akiskal, 2003	18.252	DSMIII/DIS	-	-	1,3	6,4
Estudo de Zurique	Angst et al., 2003	4.547	DSM IV modif. HCA	11,4	-	5,8	10,9
MDQ EUA	Hirschfeld et al., 2003	85.358	DSMIV/MDQ telefone	-	-	3,7	-
Etiópia	Fekadu et al., 2004	1.691	SCAN/CID 10/CIDI	-	-	1,83	-

NOTA: * transtorno bipolar do humor I e II; ** espectro bipolar; ECA: Epidemiological Catchment Area Study;
NCS: National Comorbidity Survey; NEMESIS: The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study;
NHANES III: Third National Health and Nutrition Examination Survey

No que tange o espectro bipolar, dada a ausência de critérios operacionais oficialmente aceitos para seu diagnóstico integral, houve necessidade da criação de novas escalas e adaptação do sistema classificatório que permitissem sua identificação de modo confiável. Os instrumentos utilizados, o tipo de entrevistador (leigo ou clínico) e de entrevistado (parente e/ou paciente), a aplicação única ou repetida desses instrumentos são fatores metodológicos que podem influenciar a taxa de bipolaridade detectada na amostra estudada (Akiskal et al., 2000). A avaliação cuidadosa por clínicos treinados (Ghaemi et al., 2000, Benazzi e Akiskal, 2003) é essencial especialmente na identificação da hipomania.

Validada em uma amostra clínica, a “Mood Disorder Questionnaire” (MDQ, Hirschfeld et al., 2000) reúne várias perguntas a respeito de sintomas maníacos, assim como a “Hypomania Checklist of Angst” (HCA; Angst, 1992), ambas de auto-avaliação. Há entrevistas que abrangem a totalidade do espectro depressivo e maníaco, denominadas “Structured Clinical Interview for Mood Spectrum” (SCI-MOODS; Fagiolini et al., 1999) no formato de avaliação pelo médico e MOODS-SR (SR: “Self-Report”; Dell’Osso et al., 2002) na variante de auto-avaliação. As duas primeiras foram adotadas em estudos populacionais. O MDQ (Hirschfeld et al., 2003a) foi enviado por carta a uma amostra balanceada de 127.800 indivíduos da população americana adulta, com retorno de 66,8 % de respostas. Obteve-se uma prevalência de 3,7 % de TAB tipos I e II, dos quais praticamente um terço haviam sido diagnosticados como deprimidos unipolares e metade com nenhum diagnóstico de transtorno do humor (Hirschfeld et al., 2003a)

(Tabela 2). Sujeitos cujos escores preenchiam critérios para diagnóstico de mania e hipomania eram definidos como “positivos”. O problema afetava principalmente jovens entre 18 e 24 anos de baixa renda, que apresentavam significativamente mais enxaquecas, asma, alergias e abuso e/ou dependência de álcool e drogas (13,3 % nos positivos e apenas 1,8 na população que não atingia escores suficientes pelo MDQ). Sujeitos bipolares também referiam significativamente mais demissões e afastamento do emprego, mais prisões (25% vs 5% nos controles, sem contar direção sob efeito de álcool), principalmente em homens (36,5% vs 13,1% das mulheres), mais ainda nos jovens até 24 anos, comparado aos acima de 55 anos; as mulheres apresentavam mais comprometimento e rupturas na vida social e familiar (Calabrese et al., 2003). Assim como em outros estudos epidemiológicos, havia significativamente mais presença de história familiar positiva para transtorno bipolar em familiares de primeiro grau.

Em estudos recentes que procuraram identificar ativamente bipolares com hipomania de acordo com os critérios do DSMIV a partir da entrevista “Structured Clinical Interview for DSMIV axis I Disorders” (SCID, First et al., 1997), tanto a aplicação sistematizada por clínicos treinados, como o uso de algumas adaptações, elevou as prevalências de transtorno bipolar tipo II (Ghaemi et al., 2000; Hantouche et al., 1998; Benazzi, Akiskal, 2003). Avaliações clínicas criteriosas bastaram para identificar corretamente 18 % a 37 % dos pacientes inicialmente diagnosticados como deprimidos unipolares em ambulatórios de saúde mental, elevando a prevalência de TAB para 40 % a 60 % do total de deprimidos atendidos (Hantouche et al., 1998; Ghaemi

et al., 2000). Entre as adaptações mencionadas utilizou-se a redução do critério temporal para um mínimo de dois dias e a continuação das perguntas sobre sintomas maníacos, em que pese o sujeito ou seu familiar ter negado a presença de humor eufórico ou irritável – o que implicaria em pular imediatamente para perguntas sobre distímia. Ao final repetia-se a pergunta sobre a presença de alteração do humor neste período e somente os que confirmavam a presença eram diagnosticados como hipomaníacos (Benazzi, Akiskal, 2003). As diferenças nas prevalências encontradas com (61%) e sem (45%) a modificação da SCID foram análogas às observadas comparando-se uma entrevista estruturada e uma semi-estruturada na avaliação da hipomania (Dunner e Tay, 1993). Angst et al. (2003) foram mais ousados, pois validaram o sintoma “overactivity” como equivalente à alteração do humor (euforia ou irritabilidade), ou critério “A”, necessário para o diagnóstico de TAB de acordo com o DSMIV. Utilizando uma entrevista própria (“Hypomania Checklist of Angst”) e critérios do DSMIV estes autores lograram identificar sintomas essenciais para a validação da hipomania e de todo espectro bipolar.

1.2.1.3. Definição de Caso

Além do impacto do tratamento, dos critérios diagnósticos e instrumentos de avaliação utilizados, outra fonte geradora de problemas metodológicos na interpretação dos estudos epidemiológicos é a própria

inconsistência na definição de caso. Estudos de tratamento ou admissão hospitalares são estudos epidemiológicos comuns, principalmente em doenças tidas como raras, como o TAB tipo I. Certamente estas investigações subestimaram o problema, pois somente os casos mais graves e diagnosticados foram registrados. Apesar disso, o TAB foi erroneamente diagnosticado em vários estudos com bipolares tipo I internados (Ghaemi et al., 2002; Daniels et al., 2003).

Fatores sociais, econômicos, culturais e raciais interferem tanto nas expressões do sofrimento psíquico mental, como nas práticas de atendimento e hospitalização, enviesando o diagnóstico do TAB (Goodwin e Jamison, 1990). Por exemplo, pacientes pertencentes a classes sociais superiores têm mais chance de serem diagnosticados como bipolares que os de classes sociais inferiores (Goodwin, Jamison, 1990).

1.2.2. Tipos de Estudos Epidemiológicos

Os estudos epidemiológicos são fundamentais para se avaliar, entre outros, a taxa de uma doença na população e traçar estratégias de saúde pública, de alocação de recursos para assistência e pesquisa, e assim por diante. Somente na última década alguns estudos epidemiológicos procuraram determinar a magnitude do espectro da doença maníaco-depressiva, os fatores de risco e a extensão do impacto dos transtornos do humor (TH) em diferentes grupos de indivíduos. As taxas da doença podem

ser obtidas a partir de três tipos de estudos epidemiológicos: 1. *clínicos*, a partir de indivíduos admitidos para tratamento hospitalar ou ambulatorial, 2. de *coorte*, em que uma parte da população é seguida prospectivamente, e 3. *populacionais*, avaliando retrospectivamente uma amostra de indivíduos em uma área de captação; (Goodwin e Jamison, 1990).

1.2.2.1. Estudos Clínicos

Os *estudos clínicos* permitem identificar maior variabilidade sintomatológica caracterizando subtipos de transtornos afetivos, como a encontrada em famílias de pacientes com transtorno do humor bipolar (TAB). Entre os estudos clínicos, já em 1987 Akiskal e Mallya estimaram que 4% a 5% da população geral pertenceria a um espectro bipolar amplo de fenomenologia predominantemente depressiva associada a euforia de grau mais leve que a mania. Segundo os autores, o conceito de bipolar tipo II incorporaria depressões com episódios hipomaníacos, traços ciclotímicos e hipertímicos, assim como história familiar de bipolaridade e ciclagem na vigência de psicofármacos ou outros tratamentos somáticos. Atualmente, não apenas parece consensual que a hipomania farmacológica representa um aspecto da doença maníaco-depressiva (Montgomery e Keck, 2000) geralmente em decorrência da falha na identificação da bipolaridade, mas que também está associada à piora do prognóstico pelo aumento do número de episódios devido ao uso de antidepressivos (Ghaemi et al., 2000).

Entretanto, segundo os critérios do DSM-IV, essas hipomanias decorreriam do uso de substâncias e assim permanecem excluídas do espectro maníaco-depressivo. Recentemente Akiskal et al. (2003) procuraram validar a hipomania induzida por antidepressivos, constatando que não havia diferenças na história familiar de bipolaridade entre pacientes com hipomania induzida e espontânea. A história familiar da doença como fator indicativo de bipolaridade é fundamental, tendo em vista que deprimidos com vários parentes afetados têm risco ainda maior de ciclar.

Os estudos clínicos também permitiram identificar as prevalências dos estados mistos, de 43 % em média, em estudos representativos de bipolares, segundo revisão de Akiskal et al. (2000). Em outras investigações epidemiológicas dificilmente seriam encontrados, em razão dos critérios diagnósticos extremamente restritivos utilizados nas classificações atuais (Akiskal et al., 2000). Condição menos comum é a mania crônica, com duração de pelo menos 2 anos, presente em 5% a 13% das amostras de pacientes em mania (Akiskal, 2000; Perugi et al., 1997). Outro grupo pouco mencionado em estudos epidemiológicos é a população forense. O TAB associou-se a criminosos impulsivamente agressivos, sexualmente agressivos, a piromaníacos e àqueles responsáveis por crimes premeditados e recorrentes, segundo revisão de Cassano et al. (2000). As prevalências variaram entre mais de 20% e 50% dos presos, dependendo da instituição, mas a presença do TAB tão somente não justificaria o comportamento anti-social (Cassano et al., 2000).

1.2.2.2. Estudos de Coorte

Entre os *estudos de coorte*, o estudo de Zurique representou a principal investigação epidemiológica biográfica dos transtornos do humor, realizada através de um seguimento prospectivo de 20 anos de 4547 jovens da população geral, à época com 19 a 20 anos, com entrevistas aos 22/23, 27/28, 29/30, 34/35 e 40/41 anos de idade (Angst e Hochstrasser, 1994; Angst, 1998; Angst et al., 2003) (Tabela 2). Os autores determinaram e validaram a depressão recorrente breve (Angst e Hochstrasser, 1994) e recentemente a hipomania breve, a partir da qual propuseram um conceito mais amplo de bipolaridade (Angst, 1998; Angst et al., 2003). Utilizando uma entrevista chamada SPIKE, conduzida por psicólogos treinados na casa dos entrevistados, o critério diagnóstico adotado foi o DSMIV, com ausência do critério temporal, permitindo a identificação de hipomanias de 1 a 3 dias de duração (Angst, 1998). A validação desta hipomania breve com base na história familiar de transtornos do humor, história de tentativas de suicídio e tratamento antidepressivo reforçou a noção de que a duração modal da hipomania era de 2 dias, não de um mínimo de 4 dias, de acordo com o DSMIV (Angst, 1998). As prevalências encontradas nos últimos 12 meses até os 35 anos de idade foram de 0,5 % para TAB tipo I, 5,0 % TAB tipo II e 2,8 % para hipomania breve, totalizando 8,3 %, além de 11,3 % com sintomas hipomaniacos “subsindrômicos” (Angst, 1998).

1.2.2.3. Estudos Populacionais

Por outro lado, levantamentos epidemiológicos na *comunidade* refletem a parcela da população afetada pelo problema, de acordo com determinado sistema diagnóstico, utilizando determinada linha de corte para estabelecer o que seria considerado um caso. Dificuldades em determinar casos com sintomas de euforia atenuados geralmente levaram à exclusão dos quadros bipolares mais leves, como, por exemplo, TAB tipo II e ciclotimia (Weissman et al., 1996), ao contrário do investimento dos últimos anos no estudo epidemiológico e na identificação integral do espectro depressivo (Judd et al., 1997; Solomon et al., 2001).

Estudos epidemiológicos populacionais vêm sendo realizados desde a Segunda Guerra Mundial, mas até recentemente sem metodologia científica comum que permitisse a comparação dos dados em nível nacional ou internacional (WHO ICPE, 2000). Poucos estudos na comunidade investigaram a prevalência de TAB tipo II e hipomania ao longo da vida, mesmo porque a maioria utilizou os critérios diagnósticos da CID 10, do DSMIII e do DSMIIIR, e a hipomania somente foi reconhecida como categoria diagnóstica a partir do DSMIV (Dunner, 1998). No DSMIIIR ela foi relegada à categoria Transtorno do Humor Bipolar Sem Outra Especificação (TAB SOE), que corresponderia ao TAB tipo II do DSMIV (ten Have et al., 2002).

O primeiro estudo epidemiológico a fornecer prevalências a partir de critérios diagnósticos operacionalizados, no caso o DSMIII, foi o chamado

“Epidemiological Catchment Area Study” (ECA), realizado em 5 cidades americanas, com 18 mil adultos. As prevalências ao longo da vida obtidas para transtorno bipolar, depressivo maior e distímia de acordo com o DSMIII foram de 1,2%, 4,4% e 3,1%, respectivamente (Tabela 2). Os respondedores preenchiavam critérios para TAB, desde que relatassem episódio de mania, com ou sem depressão (TAB tipo I), ou episódios depressivos com “sintomatologia maníaca intermitente” (TAB tipo II) (Weissman et al., 1988). A metodologia do ECA foi adotada em outros países, resultando na criação do “Cross-National Collaborative Group”, formado por Alemanha, Canadá, França, Itália, Líbano, Porto Rico, Nova Zelândia, Coreia e Taiwan e que entrevistou ao redor de 38.000 sujeitos da comunidade, mas avaliou apenas episódios de mania (TAB tipo I), encontrando uma prevalência ao longo da vida entre 0,3 % e 1,5 %. (Weissman et al., 1996).

Utilizando o DSM-III (APA, 1980), estudo realizado no Brasil, com levantamentos em três capitais. Entretanto, as prevalências globais de depressão e de mania/ciclotímia, respectivamente, foram de 1,5% e 0,3% em Brasília, de 1,3% e 0,2% em São Paulo, e em Porto Alegre representaram 6,7% e 1,0% (Almeida Filho et al., 1997). Os autores concluíram que as diferenças entre as cidades refletiam diferenças socioculturais e de desenvolvimento em cada região, porém, não haviam utilizado uma entrevista estruturada.

Recentemente a DIS/DSMIII foi adotada como parte de um exame clínico de uma empresa particular, o “Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)”, em uma amostra populacional de 7.667

americanos entre 17 e 39 anos, que comparou seus resultados com os obtidos no estudo original do ECA realizado 10 anos antes (Jonas et al., 2003) (Tabela 2). As prevalências ao longo da vida foram 8,6 %, 6,2 % e 1,6 % de depressão maior, distímia e qualquer transtorno bipolar, respectivamente. A título de comparação, as taxas observadas no estudo do ECA na faixa etária correspondente foram de, respectivamente, 7,6 %, 3,3 % e 0,9 %, ou seja, significativamente menores para distímia e TAB.

Ainda na década de oitenta, a OMS encorajou novos estudos, inicialmente nos Estados Unidos, desenvolvendo outra entrevista ampliada que gerasse informações confiáveis e válidas em várias línguas. Um dos principais estudos com o CIDI foi o “National Comorbidity Survey” (NCS) (Kessler et al., 1994), realizado em uma amostra de 8.098 indivíduos adultos da comunidade americana, estimando uma prevalência ao longo da vida para depressão maior de 17,7% e uma prevalência momentânea (30 dias) de 4,9% (Blazer et al., 1994). No TAB a prevalência observada foi de 1,2 %, sendo 0,9 % de tipo I e 0,7 de tipo II (Tabela 2).

Diversos estudos utilizando o CIDI com o critério diagnóstico DSM-III-R passaram a integrar o “WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology”, criado em 1996, a fim de comparar as prevalências e correlatos dos transtornos mentais no Brasil, no Canadá, na Alemanha, no México, na Holanda, na Turquia e nos EUA (WHO ICPE, 2000). A OMS publicou um resumo comparativo dos resultados obtidos nestes países acerca das prevalências ao longo da vida, nos últimos 12 meses e nos últimos 30 dias de “qualquer transtorno do humor”, “qualquer transtorno

ansioso” e “qualquer transtorno relacionado a substâncias”, sem informações sobre as categorias diagnósticas isoladamente (WHO ICPE, 2000).

Na Holanda o estudo “The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)” foi prospectivo e avaliou uma amostra nacional representativa de 7.076 adultos, procurando identificar a prevalência do transtorno bipolar através do CIDI com diagnósticos pelo DSMIIIR (ten Have et al., 2002) (Tabela 2). Constataram que 72 % dos bipolares haviam procurado auxílio terapêutico alguma vez na vida, mas 25 % nunca se trataram; o principal tipo de ajuda que buscaram foi médico geral. Encontraram prevalências ao longo da vida de 1,3 % para TAB tipo I e de 0,6 % para TAB SOE, totalizando 1,9 %. O impacto do TAB era importante, uma vez que indivíduos portadores tiveram significativamente mais tentativas de suicídio, pior qualidade de vida e 82,8 % apresentaram outro transtorno mental durante a vida. Utilizando a versão brasileira da CIDI (Miranda et al., 1990) e diagnósticos pela CID 10, Andrade et al. (2002) levantaram as prevalências de transtornos mentais em 1.464 adultos, residentes em dois bairros de São Paulo, e obtiveram taxa de 1,0 % para transtorno do humor bipolar, 16,8 % para transtorno depressivo maior e 4,3 % para distímia, semelhantes às do NCS (Tabela 2). A prevalência de “qualquer transtorno do humor” de acordo com o DSMIIIR foi de 15,5 %, mas não há informações publicadas até o momento sobre a prevalência de cada uma das categorias dos transtornos do humor conforme este critério diagnóstico, um dos objetivos do presente estudo (WHO ICPE, 2000).

Outro levantamento que utilizou metodologia científica a permitir comparações internacionais foi o de Szádóczy et al. (1998) na Hungria (Tabela 2). Médicos generalistas selecionaram aleatoriamente quase 3.000 pessoas entre 18 e 64 anos, avaliadas por leigos treinados com uma DIS modificada e de acordo com o DSM-III-R. Encontraram prevalência ao longo da vida de 5,1% para o espectro bipolar, sendo 1,5% de mania, 1,5% de TAB tipo I, 2% de TAB tipo II ou atípico (equivalente ao TAB SOE do DSM-III-R) e 2,2% de hipomania; em relação ao espectro depressivo as prevalências observadas foram de 21,2 %, excluindo luto, sendo 15,1% e 4,5 % as de depressão maior e distímia, respectivamente (Szádóczy et al., 1998).

Utilizando o CIDI com diagnósticos pelo “Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry” (SCAN, WHO, 1997), o TAB foi estimado em uma comunidade isolada de 1691 sujeitos da Etiópia (Fekadu et al., 2004). Encontrou-se prevalência de 1,83 % de TAB tipo I pela CID 10 e aventou-se a possibilidade destas taxas elevadas se deverem a fatores etiológicos ambientais ou genéticos (Tabela 2).

Uma série de publicações recentes acerca de amostras populacionais visando melhorar a detecção do TAB utilizou entrevistas especializadas e modificações diagnósticas. Um deles foi o de Hirschfeld et al. (2003a), mencionado anteriormente, no qual se obteve prevalência de 3,7 % de TAB tipo I e II a partir de respostas a *Manic Disorder Questionnaire* (MDQ)(Hirschfeld, 2001), enviada por correio (Tabela 2). Entre os problemas deste tipo de avaliação há o fato de que a MDQ não é uma entrevista

estruturada e possui baixa sensibilidade (0,28) e alta especificidade (0,97) quando aplicada em amostras da comunidade (Hirschfeld et al., 2003a), significando que 7 em cada 10 bipolares não foram diagnosticados (Benazzi, 2003a). No que tange as ampliações de critérios diagnósticos, dois estudos ilustram sua utilidade.

O principal exemplo encontra-se na última publicação acerca da prevalência do espectro bipolar no estudo de coorte de Angst et al. (2003) (Tabela 2). A amostra consistia de 4547 sujeitos da população geral de Zurique, dos quais 119 sujeitos pertencentes ao espectro bipolar, 217 deprimidos, e 245 controles entre 19 e 20 anos foram seguidos prospectivamente por 20 anos, e comparados entre si. Foram adotados os critérios diagnósticos do DSM-IV, sem o limite de tempo mínimo, e na hipomania, a já mencionada “overactivity” foi utilizada como critério equivalente à alteração do humor. Ou seja, testou-se a validade dos sintomas de hipomania (presença de aumento de atividade ou humor eufórico ou irritável como critério “A”, associado a pelo menos 3 a 4 sintomas de mania do critério “B” do DSMIV) e desenvolveram-se novos conceitos a partir de várias linhas de corte, utilizando como validadores: história familiar positiva de mania, hipomania e depressão; idade de início para sintomas hipomaníacos ou depressão; número total de dias com hipomania, depressão e ambos nos 12 meses precedentes; diagnóstico de depressão; tratamento antidepressivo; tentativas de suicídio; comorbidade durante a vida com transtornos ansiosos, abuso/dependência de substâncias e álcool,

problemas de conduta durante infância/adolescência e infrações na idade adulta.

Ampliando-se o conceito de hipomania os autores encontraram prevalências de 0,55% de TAB tipo I, 10,95% de hipomania (TAB tipo II), 9,4% de transtorno bipolar menor (dos quais 2% eram ciclotímicos) e 3,3% de hipomania pura até os 40 anos, totalizando 24,2% da população. Considerando hipomania pelo DSMIV sem modificação dos critérios, obteve prevalência de 5,3 %. Estimaram como sendo de 11% a prevalência do TAB de tipo II e os demais representariam as expressões mais leves da bipolaridade, intermediárias entre o TAB e a normalidade. As taxas foram comparáveis às obtidas para o espectro depressivo, de 24,6%, incluindo distímia, depressão menor e depressão recorrente breve, além da própria depressão maior. Sujeitos pertencentes ao espectro bipolar tinham significativamente mais abuso e dependência de drogas e álcool que deprimidos e controles (drogas: 55,1%, 28,7% e 15,4%, respectivamente; álcool: 44,9%, 18,8% e 11,9%, respectivamente), mais problemas de conduta na infância e na adolescência (39,1%, 22,1% e 20,2%, respectivamente) e quanto mais sintomas de mania eram presentes, mais infrações legais eram referidas, principalmente as graves (envolvendo processos).

Reanálise recente da base de dados do ECA levou em conta casos limítrofes como pertencentes a um espectro bipolar (Judd, Akiskal, 2003). Os autores partiram de novas evidências advindas de resultados de um seguimento naturalístico prospectivo de 20 anos do “Collaborative

Depression Study” do NIMH, que comparou amostras de pacientes deprimidos, bipolares tipo I e bipolares tipo II (Judd et al., 2003a,b,c). Nestes estudos os pacientes permaneceram sintomáticos durante metade do tempo, sendo que três vezes mais com sintomas subsindrômicos que síndrômicos, e principalmente depressivos: pacientes com TAB II mantiveram-se deprimidos durante 59,1 % das semanas e hipomaniacos em 1,9 % do mesmo tempo. A expressão sintomatológica do TAB, portanto, é depressiva. Havendo identificado a morbididade destes sintomas subsindrômicos e partindo do pressuposto de que a expressão sintomatológica longitudinal do TAB é dimensional e não categorial, qualquer nível de sintomas indicaria que a doença está presente, até mesmo a presença de um único sintoma maníaco (Judd et al., 2003a; Judd, Akiskal, 2003). Compararam 4 grupos mutuamente excludentes da amostra do ECA, de BP I, BP II, sintomas maníacos subsindrômicos (presença de pelo menos 2 sintomas simultâneos, que duraram ao menos uma semana e tiveram conseqüências na vida ou foram observados por outros) e controles sem transtornos mentais e verificaram que os grupos sintomáticos tiveram significativamente mais risco de suicídio e procura de tratamento (Judd, Akiskal, 2003). A principal conclusão foi a de que, mesmo a síndrome maníaca subsindrômica, representada no caso por um mínimo de 2 sintomas simultâneos pelo menos ao longo da vida, foi acompanhada de morbididade e risco de suicídio significativos.

A morbididade e prevalência elevada do espectro bipolar também se aplicavam a crianças e adolescentes com sintomatologia ciclotímica e instabilidade afetiva, que antecederam a instalação do TAB franco

(Montgomery e Keck, 2000). São particularmente significativos os estudos nessa população, em que foram identificadas taxas de hipomania e síndromes hipomaniacas limítrofes entre 5,7% e 13,3% (Carlson e Kashani, 1988; Lewinsohn et al., 1995), concordantes com os achados de elevada prevalência do espectro bipolar nos adultos. No estudo de adolescentes do Oregon (EUA), 1507 adolescentes com TAB pelo DSMIII-R e TAB subsindrômico (alteração do humor e pelo menos mais um sintoma maníaco por 2 dias) seguidos até a idade adulta, tiveram mais comorbidades com ansiedade de separação, transtorno do pânico, TOC e transtornos alimentares, além de transtorno de conduta e relacionados ao uso de substâncias, que controles normais e deprimidos (Lewinsohn et al., 1995, 2003). Utilizando uma amostra randomicamente selecionada de 150 adolescentes, Carlson, Kashani (1988) observaram que 13,3 % endossaram 4 ou mais sintomas maníacos simultâneos de 2 dias de duração, pelo menos. Estes jovens tiveram significativamente mais transtornos de conduta, ansiosos e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; caracterizavam-se impulsividade disfórica e labilidade emocional (Carlson, Kashani, 1988). Além disso, o TAB tipo I de início precoce evoluiu muito mais com estados mistos (26,1%), gerando instabilidade diagnóstica, do que os bipolares de início após os 30 anos (3,3%) (Carlson et al., 2000).

Estudos que investigaram a prevalência do espectro bipolar nos últimos 20 anos foram poucos (Tabela 1), pelas dificuldades assinaladas acima. Contudo, as prevalências foram superiores às expectativas de prevalência em torno de 1 % para bipolares, denotando a existência de uma

elevada taxa de condições consideradas, pela maioria dos pesquisadores, como exclusivamente pertencentes ao espectro depressivo. Soares, Gershon (1999), por exemplo, alertaram contra a ampliação do diagnóstico de TAB, que iria “desintegrar” o diagnóstico e prejudicar a pesquisa, porque estudos biológicos e genéticos seriam mais elucidativos com parâmetros diagnósticos estreitos. Pelo contrário, consideramos que confundir deprimidos bipolares com unipolares pode distorcer a interpretação dos dados de estudos genéticos, clínicos e terapêuticos.

Um dos maiores problemas na identificação dos sintomas maníacos está na dificuldade do diagnóstico de condições sindromicamente mais leves, como a hipomania. Apesar de estudos em famílias e utilizando o RDC terem apontado para a hipomania como o “fenótipo mais comum” da hipomania (Heun, Maier et al., 1993; Simpson et al., 1993), sua prevalência nos grandes levantamentos populacionais ficou abaixo da estimada para a mania (Tabela 1). Um dos principais motivos foi o fato de seu diagnóstico ter sido considerado de baixa confiabilidade (Dunner, Tay, 1993). Estudos mais recentes, que enfatizaram a importância da habilidade diagnóstica do psiquiatra, obtiveram boas taxas de confiabilidade (Hantouche et al., 1998; Simpson et al., 2002).

1.3. Dificuldade do Diagnóstico e sua Importância

A identificação de pacientes pertencentes ao amplo grupo de bipolares é de suma importância clínica, social e econômica (Simpson, 2003). Apesar da terapêutica disponível, o transtorno do humor bipolar continua sendo pouco diagnosticado e inadequadamente tratado (Akiskal et al., 2000; Ghaemi et al., 2000). Em uma amostra de ambulatório especializado, pacientes deprimidos relataram um intervalo de, em média, 8 anos antes de serem corretamente diagnosticados como bipolares (Ghaemi et al., 2000).

Em análise preliminar de 261 bipolares que procuraram tratamento pelo “Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network “(SFBN), os bipolares tipo I e tipo II levaram em média 9,9 anos e 12,8 anos, respectivamente, entre o aparecimento dos primeiros sintomas e a primeira medicação. Na amostra de 600 bipolares da então “Depression and Bipolar Support Alliance” (DMDA), uma associação de pacientes com transtornos do humor investigada por Hirschfeld et al. (2003b), 69% relataram ter recebido diagnóstico incorreto e 35% demoraram mais de 10 anos antes de serem diagnosticados como tendo TAB. As causas da falha diagnóstica foram bem exploradas e ilustraram a realidade clínica, uma vez que os pacientes necessitaram consultar, em média, 4 médicos antes de receber o diagnóstico adequado. Entre os erros diagnósticos o principal foi considerar o paciente deprimido unipolar, em 60% da amostra. Houve, ainda, um viés associado ao sexo: 28 % dos homens e 14 % das mulheres bipolares

tenderam a ser diagnosticados como esquizofrênicos, e 43 % versus 68 %, respectivamente, como apresentando depressão unipolar. Apesar dos resultados ilustrativos, a maior crítica a este estudo foi a dificuldade na generalização dos dados, pois havia o risco de somente associados mais graves terem respondido a um questionário enviado por correio, descrito no artigo de Hirschfeld et al. (2003b). Os resultados vieram de encontro aos de um estudo nacional francês, o EPIDEP, no qual uma cuidadosa reavaliação de 537 deprimidos quase duplicou a taxa de TAB tipo II de 21,7% para 39,8%, às custas de uma redução no diagnóstico do transtorno depressivo maior (Hantouche et al., 1998). Em populações clínicas, particularmente ambulatoriais, 30% a 50% de deprimidos aparentemente unipolares pertenceram ao espectro bipolar (Montgomery e Keck, 2000).

Em nosso meio, dados recentes do Sistema Único de Saúde (SUS) de São Paulo (www.datasus.gov.br/) refletiram indiretamente a deficiência na identificação e tratamento dos transtornos do humor, principalmente em homens, nos quais curiosamente sequer se mencionaram transtornos do humor como indicações para internação e prevaleceram os diagnósticos de alcoolismo e esquizofrenia, o que vai de encontro às observações dos associados da DMDA (Hirschfeld et al., 2003b) (Tabelas 3 e 4). Se a falta de diagnóstico ocorre com casos mais graves, que necessitaram internação, deve ser ainda maior nas formas clinicamente mais leves.

Tabela 3 - 50 Principais causas de internação (AIH) com maior gasto (R\$) em mulheres. CID-10 - Lista de morbidade SUS-SP – 2000. O número se refere à posição ocupada entre as 50 causas

DOENÇA	R\$	%
1 Parto único espontâneo	55.747.763.36	9,6
2 Complicações gravidez / parto	50.669.814.15	8,7
3 Doença cardíaca isquêmica	25.344.458.01	4,4
4 Esquizofrenia; delirantes	24.969.482.64	4,3
12 Retardo Mental	9.994.961.66	1,7
28 <i>T. Humor</i>	5.180.247.16	0,9
30 IAM	4.663.732.37	0,8
35 AVC	3.961.702.17	0,7
38 Gravidez – aborto	3.509.329.13	0,6

Tabela 4 - 50 Principais Causas de Internação (AIH) em homens. CID-10 lista de morbidade SUS-SP – 2000. O número se refere à posição ocupada entre as 50 causas.

DOENÇA	R\$	%
1 Pneumonia	70.243	6,8
2 Esquizofrenia e delirantes	68.414	6,6
3 T. mentais – álcool	34.366	3,3
6 Outros T. Mentais	5.021	2,4
9 Retardo Mental	23,090	2,2

Uma série de fatores, revisados por Ghaemi et al. (2001), Bowden (2001) e ten Have et al. (2002), corroboraram para que o diagnóstico da hipomania, mas também da mania, tardasse muito ou provavelmente nunca fosse feito em muitos casos. Com base na experiência clínica e destas revisões, foram subdivididos em fatores associados ao médico, ao paciente e a outros:

Da parte dos médicos:

- não investigar sintomas maníacos
- confundir sintomas hipomaníacos com comportamentos normais
- confundir mania psicótica com esquizofrenia
- confundir sintomas mistos com transtornos de personalidade
- confundir aumento de impulsividade para comer com bulimia e para beber ou usar drogas com transtornos associados ao uso de substâncias

- não perguntar a informante: mesmo o psiquiatra mais experiente muitas vezes não tem como identificar se um paciente está doente

Da parte dos pacientes:

- considerar períodos de hipomania como normais e até bem-vindos
- não buscar tratamento
- negar ou esquecer episódios (hipo)maníacos prévios
- falta de crítica do estado mórbido, por preconceito, por vergonha, por não atribuir comportamentos ao TAB, ou por sintomas psicóticos

Outros:

- critérios do DSMIV de hipomania não requerem disfunção social/ocupacional
- critérios operacionais focam completamente na polaridade, não no curso: Kraepelin (1921) havia dado ênfase ao curso, uma vez que depressões recorrentes podem ter semelhanças genéticas com o TAB

As implicações da falta de diagnóstico do TAB são várias, relacionadas às conseqüências na vida da pessoa. Ele pode causar instabilidade na vida, fracassos profissionais, elevadas taxas de divórcio e biografias turbulentas

(Ghaemi et al., 2001). Pacientes bipolares e suas famílias apresentam perdas significativas na qualidade de vida, aumentando o desgaste dos relacionamentos interpessoais. No estudo de Calabrese et al. (2003) mulheres bipolares reportaram mais rupturas conjugais e problemas familiares e Angst (1998) também observou 3 a 6 vezes mais taxas de divórcio em todos subgrupos bipolares que nos controles psiquiátricos e normais.

Freqüentemente as condições do espectro bipolar (EBP) são diagnosticadas e tratadas como depressão unipolar, mas a distinção entre pacientes pertencentes ou não ao espectro bipolar é essencial porque o uso de antidepressivos pode desencadear crises de mania e hipomania e agravar o curso da doença bipolar a médio e longo prazo, aumentando as ciclagens entre depressão, estados mistos e euforias, e conseqüentemente agravando as conseqüências (Ghaemi et al., 2001).

O espectro bipolar também pode ser confundido com transtornos relacionados ao uso de substâncias. Em grande estudo do ICPE (Brasil, Canadá, Alemanha, México, Holanda, EUA) identificou-se a idade de início dos transtornos mentais, inclusive do TAB, como sendo menor que da dependência ou abuso de drogas e concluiu-se que o reconhecimento precoce de outros transtornos poderia prevenir o problema (Kessler et al., 2001). De fato, Geller et al. (1998) demonstraram que o diagnóstico e o tratamento do TAB em crianças e adolescentes podia reduzir o risco de problemas associados a abuso de substâncias nessa população.

As condições do espectro bipolar podem exibir manias menos graves, mas não são menos graves em termos de sintomas depressivos, implicando em taxas elevadas de risco de suicídio. Angst (1998) encontrou taxas mais altas de tentativas de suicídio (14 % a 17 %) em pacientes sofrendo de hipomania breve que nos de hipomania definida pelo DSMIV, de 9,8 %. É interessante que na sua amostra de hipomaníacos puros, havia significativamente mais abuso/dependência de álcool e drogas, mas não maior risco de suicídio (Angst et al., 2003).

Outro problema sério ainda pouco investigado é a associação com problemas legais. No estudo populacional de Calabrese et al. (2003) os homens reportaram mais prisões e problemas com a lei. Estudando fatores de risco associados a criminalidade em pacientes com TAB, Quanbeck et al. (2004) verificaram que a maioria dos presos havia tido alta hospitalar recentemente, mas não fazia tratamento, e a falta de adesão se associava a maior comorbidade com o abuso de substâncias. As prevalências de TAB na população forense foram de 20 % a 50 %, segundo uma revisão de Cassano et al. (2000) e Angst et al. (2003) também correlacionaram a sintomatologia maníaca com problemas legais sérios, envolvendo processos. Em detentos adolescentes a prevalência do TAB foi de 20 %, associando-se ao transtorno de conduta, e adolescentes com mania relataram mais abuso de substâncias (Pliszka et al., 2000). A confusão diagnóstica com transtornos de conduta representa um grande problema para adolescentes e crianças com TAB, que não recebem tratamento adequado (Biederman et al., 2003).

Outro risco dos detentos com TAB é a associação com o HIV positivo (Baillargeon et al., 2003). Pacientes HIV + tem maior risco de apresentar transtornos do humor (Cruess et al., 2003) e especialmente quadros do espectro bipolar (Peretta et al., 1998). A prevalência encontrada numa amostra de pacientes HIV+ foi de 78 % para o TAB tipo II, possivelmente associados com os sintomas maníacos de assumir riscos, otimismo exagerado e aumento da libido (Perretta et al., 1998).

Estes dados alertam para a necessidade do diagnóstico correto do espectro bipolar, de modo a instituir precocemente o tratamento, antes do desenvolvimento da dependência a substâncias, de problemas sócio-familiares, de comprometimentos na profissionalização, e de dificuldades com a lei e a saúde em geral.

1.4. Determinação do Espectro Bipolar

Avaliar a prevalência e diagnosticar o espectro bipolar, nem que fosse restrito às formas sindrômicas do TAB tipo I e TAB tipo II, demonstrou ser difícil na prática clínica e em levantamentos epidemiológicos na população geral, por uma série de fatores mencionados. De um lado avolumam-se informações acerca da deficiência na identificação do TAB, mesmo em pacientes clinicamente graves e comprometidos, de outro crescem os esforços no sentido de delimitar o espectro bipolar a partir de estudos clínicos e epidemiológicos, expandindo sua prevalência à medida que novas

linhas de corte diagnósticas são demarcadas. Portanto, em uma das pontas há que se aprimorar o diagnóstico e o diagnóstico diferencial – e identificar os sintomas essenciais para o diagnóstico da mania e da hipomania. Na outra ponta essas novas linhas de corte avançam para a inclusão de quadros de sintomatologia maníaca progressivamente mais leves, de comprometimento ainda assim significativo (Angst et al., 2003; Judd, Akiskal, 2003). Aparentemente o conceito de espectro bipolar com o qual estamos lidando é dimensional. Dentro dele procuramos delimitar categorias ou síndromes, que sejam úteis para estudos epidemiológicos e clínicos.

Em relação a esta tese, o problema residia na maneira de identificar sujeitos da população geral, pertencentes ao espectro bipolar, quando se constatou que o transtorno bipolar, assim como definido pela CID 10, também é raro em nosso meio (Andrade et al., 2002). Com base nas evidências clínico-epidemiológicas e na experiência clínica ao longo dos anos, suspeitávamos que as estimativas foram subestimadas e estabelecemos estratégias metodológicas para aproximarmo-nos ao máximo de uma nova linha de corte para o diagnóstico do TAB, que fizesse sentido na prática clínica. Quaisquer que fossem os critérios utilizados, era impossível validá-los, uma vez que faltavam informações, principalmente sobre a história familiar dos sujeitos (Robins, Guze, 1970). Entretanto, Kendell, Jablensky (2003) haviam argumentado que na atualidade ainda não seria possível validar qualquer transtorno mental, porque os critérios eram falhos e por falta de conhecimento sobre a etiologia. Propuseram um termo alternativo, a “utilidade clínica”, mais realista para a prática clínica, que

implicava na possibilidade de uma condição ser clinicamente útil, apesar de não ser possível validá-la. Segundo Kendell, Jablensky (2003) “uma rubrica diagnóstica possui *utilidade* se:

- originar informação não trivial sobre prognóstico e prováveis desfechos terapêuticos

e/ou

- fornecer propostas testáveis sobre correlatos biológicos e sociais.”

Acreditamos que o espectro bipolar abarca uma série de “rubricas diagnósticas” úteis, que podem ser investigadas do ponto de vista biológico, psicológico, social, terapêutico e epidemiológico. Entretanto, necessitávamos de um conceito passível de operacionalização, que pudesse ser aproveitado na criação de grupos de espectro bipolar. Adotamos o de “significância clínica” (Narrow et al., 2002), utilizado para conciliar os dados de 2 levantamentos populacionais, o ECA e o NCS. Este critério será definido adiante.

A investigação epidemiológica traz informações valiosas a respeito da ocorrência de sintomas, síndromes e transtornos na população geral. Dada a contribuição da literatura acerca do impacto da sintomatologia maníaca sindrômica e subsindrômica na vida do indivíduo, seria proveitoso investigar novas linhas de corte diagnósticas, inclusive as subsindrômicas, e seu impacto clínico e social também nesta amostra. Entretanto, além de ampliar o espectro bipolar impondo novas “categorias” estaria adequado observar como os sintomas afetivos de pólos extremos nesta amostra da população geral se agregaram naturalmente.

A compreensão sobre como os sintomas afetivos se agrupam para formar “categorias” ou subtipos diagnósticos espontaneamente, ou seja, independente de pressupostos teórico-clínicos (Kendler, 1998), não é uma tarefa fácil, mas investigações na população geral forneceria informações ideais para tal propósito (Kendler et al., 1996). Alguns estudos foram feitos com a técnica estatística denominada análise de classes latentes (ACL; McCutcheon, 1987) para verificar classes naturais emergentes de populações gerais em vários distúrbios médico-clínicos (Rindskopf, Rindskopf, 1986) e psiquiátricos, transtornos alimentares (Keel et al., 2004), transtornos ansiosos (Heimberg et al., 2000; Nestadt et al., 2003), transtorno de personalidade *borderline* (Fossati et al., 1999), esquizofrenia (Castle et al., 1994), psicoses (Kendler et al., 1998) e distúrbio de déficit de atenção e hiperatividade (Neuman et al., 2001; Rohde et al., 2001).

Aplicada às síndromes psiquiátricas de uma amostra populacional de gêmeas, uma análise de classes latentes (ACL) das 11 categorias diagnósticas “mais prevalentes” (depressão maior - DM, transtorno de ansiedade generalizada - TAG, transtorno de pânico, agorafobia, fobia situacional, fobia de animais, fobia social, dependência a álcool, dependência a nicotina, bulimia nervosa e anorexia nervosa) procurou investigar a classificação empírica e a tendência natural da co-ocorrência destes transtornos (Sullivan e Kendler, 1998). Os autores obtiveram 6 classes que melhor se encaixaram nos dados: transtorno mínimo (60 % da amostra), depressão maior - TAG (19 %), transtornos ansiosos (7 %) álcool – nicotina (7 %), depressão maior “altamente comórbida” (5 %) e transtornos

alimentares (3 %). Havia maior concordância em gêmeas monozigóticas das classes DM – TAG e DM altamente comórbida, caracterizada por apresentar significativamente mais “extroversão desviante, neuroticismo, dependência interpessoal, domínio, disposição para o otimismo e auto-estima”, tendo sido consideradas depressões “qualitativamente diferentes” pelas elevadas taxas de história familiar. Note-se que sequer houve menção ao TAB, nem mesmo para entender que a “maioria dos 11 transtornos psiquiátricos parecia existir em múltiplas formas”, pois foi considerado mais raro que quaisquer destes transtornos.

Na área dos transtornos do humor houve grande investimento na pesquisa de subtipos depressivos, seja em estudos clínicos, seja na população geral, mas o mesmo não ocorreu para o espectro bipolar (Solomon et al., 2001). Os poucos estudos publicados procuraram identificar subtipos de mania e estados mistos em amostras de pacientes, mas raramente na população geral. O agrupamento natural dos sintomas depressivos na população geral está em investigação desde os anos oitenta do século passado através da análise de classes latentes e foi aplicada a amostras populacionais do ECA (Eaton et al., 1989), de gêmeos (Kendler et al., 1996; Sullivan et al., 2002) e do NCS (Sullivan et al., 1998).

Em 2058 gêmeas uma ACL aplicada aos 14 sintomas depressivos “desagregados” do DSMIII-R para determinar as prevalências e validar subtipos de depressão a partir da zigosidade, encontrou 3 classes clinicamente significativas de um total de 7. Os sintomas aumento ou diminuição de peso ou apetite foram separados (“desagregados”) em 4

variáveis, e os de insônia ou hipersônia e agitação ou lentificação psicomotora em duas cada um. As classes que mais se relacionaram com depressão clínica foram denominadas “depressão típica leve”, “depressão atípica” e “depressão típica grave”, com base nas características sintomatológicas (Kendler et al., 1996). As depressões leve e atípica se assemelhavam na gravidade e não no perfil sintomatológico; a depressão grave exibiu mais comorbidades com ansiedade, pânico, episódios longos, comprometimento e procura de ajuda; a atípica com mais aumento de fome, hipersônia, episódios freqüentes, relativamente curtos e uma tendência à obesidade; por fim, gêmeas monozigóticas tiveram significativamente mais o mesmo subtipo depressivo em episódios recorrentes que as dizigóticas.

O mesmo grupo de pesquisadores utilizou a ACL para avaliar as prevalências dos subtipos depressivos e reproduzir o estudo anterior validando a depressão atípica numa amostra de 2836 indivíduos do NCS (Sullivan et al., 1998), incluindo na ACL 14 sintomas do pior episódio depressivo ao longo da vida de acordo com o DSMIII-R, que tenha durado pelo menos duas semanas e levado à procura de ajuda ou comprometimento. Os sintomas foram desagregados com o objetivo de avaliar epidemiologicamente a depressão atípica, que pode ser caracterizada do ponto de vista epidemiológico a partir dos sintomas de hiperfagia e hipersônia (Sullivan et al., 1998). Neste estudo 6 classes emergiram dos sintomas depressivos observados, determinando-se também suas características clínicas, conseqüências, características demográficas, comorbidades, personalidade e história familiar. Quatro classes formaram

combinações de atipia e gravidade (depressão atípica leve e grave e depressão típica leve e grave): a gravidade da síndrome correlacionou-se com mais episódios e mais longos, consequências piores, mais comorbidades psiquiátricas e desvios de personalidade, e história parental de transtornos associados a álcool/drogas; a atipia associou-se a menos consequências, a comorbidade com transtorno de conduta e fobia social, maior dependência interpessoal, auto-estima mais baixa e história parental de transtornos relacionados a álcool/drogas (Sullivan et al., 1998).

O desenvolvimento da computação permitiu análises com muitos sujeitos e muitas variáveis e o aprimoramento da determinação do número de classes de melhor adequação aos dados da análise de classes latentes, adotado em estudo mais recente de replicação da tipologia depressiva em 6846 gêmeos masculinos e de ambos sexos (Sullivan et al., 2002). Pretendeu-se determinar o número de classes latentes, suas prevalências e as respostas aos 14 sintomas depressivos no ano anterior, de duração mínima de 5 dias, que caracterizaram as diferentes classes latentes, comparando-as a controles sem depressão. Utilizou-se como validadores externos o diagnóstico de depressão maior (DM) pelo DSMIII-R, procura de auxílio e comprometimento devido à síndrome, características demográficas, eventos de vida estressantes e traumáticos, características de personalidade e comorbidades psiquiátricas. Este estudo utilizou o critério de escolha do número de classes AIC (Critério de Informação de Akaike; Akaike, 1987), que estimou como razoável uma solução de 5 a 8 classes e o modelo de 7 classes pareceu representar melhor os dados (vide pp 80 para maior

compreensão). Elas foram intituladas “típica” (6 % da amostra), “atípica” (3 %), “não-apetitiva” (4 %), “típica menor” (5 %), “só humor” (17 %), “comer demais” (2 %) e “agitada” (6 %). As 3 primeiras eram mais graves, caracterizadas por depressão maior em 67 % a 98 % dos sujeitos, maiores taxas de procura de auxílio, de separações, mais traumas na vida, mais transtornos de personalidade, mais alcoolismo durante a vida e maior frequência de sintomas de outros transtornos psiquiátricos. Os sintomas de maior poder discriminatório foram os 4 relacionados a apetite e peso e agitação psicomotora; a hipersônia não distinguiu muito as classes, mas a relação insônia:hipersônia foi menor nas classes *atípica* e *só com alteração do humor* e maior na classe *típica*, significando tratar-se potencialmente de um sintoma diferenciador da classe *atípica* (Sullivan et al., 2002). Quase todos validadores apresentavam maior ocorrência nas classes comparadas aos controles, o que foi corroborado por um gradiente de gravidade, máximo na classe típica, intermediário na atípica e menor nas demais. A

Apenas dois estudos analisaram sujeitos com TAB. No primeiro, tentou-se validar a tipologia da psicose resultante de uma ACL de sintomas psicóticos de 942 sujeitos com esquizofrenia e transtornos do humor de uma amostra clínico-epidemiológica da Irlanda, cujas características foram comparadas às de seus familiares (Kendler et al., 1998). Foram encontradas 6 classes, em ordem decrescente de frequência: “esquizofrenia clássica”, “depressão maior”, “transtorno esquizofreniforme”, “esquizomania bipolar”, “esquizo-depressão” e “hebefrenia”. Taxas significativamente maiores de TAB e moderadas de transtornos do espectro esquizofrênico foram

encontradas em parentes de sujeitos esquizomaniacos bipolares (17,6 % da amostra), de curso episódico mais benigno, que mais se assemelhavam aos bipolares clássicos, mas tratava-se de amostra com sintomas afetivos e psicóticos proeminentes.

O segundo foi uma ACL dos sintomas maníacos da amostra desta tese (Moreno, Andrade, 2003). Procurou-se usar a ACL na tentativa de identificar classes no espectro da mania e correlacioná-las com características demográficas, uso de serviços e comorbidades. Entretanto, não se utilizou medidas de adequação do modelo (ver adiante em “Análise Estatística”) e as 5 classes analisadas forneceram dados esparsos, de difícil interpretação clínica. A prevalência de 3 classes sintomáticas foi de 23,6 %, sendo de 5,6 % a que apresentou sintomas maníacos com maior frequência. Nesta classe, em ordem decrescente, os 5 sintomas mais prevalentes foram: aceleração de pensamentos (89 %), pressão para falar (69 %), redução da necessidade de sono (68 %), agitação (65 %) e distraibilidade (65 %). A prevalência de depressão maior e distímia foi maior nestas classes, de 30,8 % a 45,6 %, mas também esteve presente em 12,5 % da classe com menos sintomas maníacos. Esta observação, de distribuição significativa de depressão em todas classes, contribui para o intuito de testar como se comportariam, caso os sintomas depressivos do CIDI também fossem incluídos na ACL.

O uso da análise de classes latentes foi útil para determinar empiricamente várias estruturas diagnósticas latentes e subtipos depressivos, possibilitando validar a depressão atípica em populações não-

clínicas (Kendler et al., 1996; Sullivan et al., 1998, 2002). No entanto, esse tipo de análise ainda não foi utilizada no espectro bipolar, possivelmente devido ao abandono da técnica depois que Sullivan et al. (2002) não obtiveram resultados clinicamente interpretáveis no último estudo realizado, ou ainda porque de fato o TAB é considerado raro (Kessler et al., 1997). Contudo, a hipótese mais plausível é a de que Kessler et al. (1997) consideraram que o único perfil de sintomas maníacos que poderia ser determinado com validade pelo CIDI caracterizar-se-ia por euforia, grandiosidade e redução da necessidade de sono.

Passamos por um momento especial no estudo da epidemiologia do transtorno do humor bipolar. Quebrar o mito de que é um transtorno raro auxiliará no reconhecimento mais precoce e tratamento adequado de milhões de bipolares não identificados e erroneamente diagnosticados.

Neste estudo pretende-se avaliar a prevalência dos sintomas maníacos na comunidade e determinar a presença de bipolaridade dentro de um espectro mais amplo (Akiskal et al., 2000; Angst et al., 2003) do que o especificado na CID 10 e no DSM IIIR. Aproveitaremos o critério de significância clínica implícito no diagnóstico de algumas categorias do DSMIIIR, como a depressão e a mania (que é pesquisado diretamente na entrevista CIDI), para criar grupos novos dentro do espectro bipolar e descobriremos como se agrupam os sintomas maníaco-depressivos nesta população a partir da ACL. A fim de determinar sua utilidade clínica, os subgrupos bipolares e as classes obtidas a partir da ACL serão caracterizados através de dados demográficos, uso de serviços, risco de

suicídio e comorbidades. Para que as prevalências estimadas tenham utilidade no planejamento de estratégias de saúde, adotou-se o critério de **“significância clínica”** (Narrow et al., 2002). Para determinar se os transtornos mentais possuem **significância clínica** leva-se em conta (Narrow et al., 2002):

- uso de serviços de saúde,
- procura de profissional(is) e
- uso de medicamentos *devido ao transtorno*.

Assim, as prevalências do espectro bipolar serão estimadas:

- 1) em subgrupos do DSMIIIR (TAB tipo I e II) e outros criados por novas linhas de corte diagnósticas a partir da entrevista CIDI e
- 2) em classes latentes, subjacentes aos sintomas afetivos extraídos da mesma entrevista, utilizando-se a análise de classes latentes.

Não temos conhecimento de outro estudo em nosso meio que tenha investigado a prevalência e as características do TAB e de seu espectro na população geral.

2. OBJETIVOS

Neste sentido, pretende-se:

1. Determinar a prevalência ao longo da vida do espectro bipolar, a partir da amostra de uma área de captação da cidade de São Paulo, tanto dos subtipos obtidos pelo DSM-III-R e pelo critério de **significância clínica** (Narrow et al., 2002), como das categorias obtidas estatisticamente pela ACL.
2. Caracterizar essas categorias de acordo com variáveis sócio-demográficas (incluindo conseqüências sociais), uso de serviços, **significância clínica**, risco de suicídio e comorbidades psiquiátricas, comparando-as a controles sem transtornos do humor, avaliando assim a sua **utilidade clínica** (Kendell e Jablensky, 2003).
3. Aplicar Análise de Classes Latentes à amostra do estudo de Andrade et al. (2002) a partir do agrupamento dos sintomas de mania e de depressão da entrevista CIDI, obtendo classes, cuja prevalência será determinada.
4. Caracterizar as classes de acordo com o perfil sintomatológico, as características sócio-demográficas e sua correspondência com o espectro bipolar e depressivo, comorbidades com transtornos psiquiátricos, risco de suicídio, e uso de serviços.
5. Discutir a relevância clínica das classes encontradas.

3. HIPÓTESES

Assim, as hipóteses são:

1. A classificação do TAB de acordo com DSMIII-R não abarca a totalidade das manifestações clínicas, existindo um espectro bipolar, que vai desde a simples presença de alguns sintomas até o TAB tipo I, o que ampliaria sua prevalência.
2. A partir da presença de pelos menos 3 sintomas concomitantes há relevância clínica.
3. O espectro bipolar pode ser representado pelas categorias já existentes e por categorias subsindrômicas, em ordem de gravidade, derivadas de critérios pré-estabelecidos, ou ser evidenciado estatisticamente (pelo método de análise de classes latentes).
4. A relevância clínica dessas categorias pode ser demonstrada por maior uso de serviços, risco de suicídio e comorbidades psiquiátricas.

4. SUJEITOS E MÉTODOS

Esta tese baseou-se no extenso banco de dados coletado entre os anos de 1994 e 1995 por Laura H. Guerra de Andrade e colaboradores, base para o Estudo da Área de Captação do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, EAC-IPq. Trata-se do primeiro estudo brasileiro a apresentar dados sobre prevalência e fatores de risco de uma série de transtornos mentais (ansiosos, afetivos, psicóticos, relacionados ao uso de substâncias e outros) através da avaliação sistemática por uma entrevista psiquiátrica estruturada, usada internacionalmente, permitindo a comparação com resultados obtidos em outros países (Andrade et al., 2002). A partir de 1998 passou a integrar o Consórcio Internacional em Epidemiologia Psiquiátrica (ICPE), um conjunto de estudos internacionais de metodologias semelhantes, adotadas em reconhecimento ao uso internacional da entrevista “Composite International Diagnostic Interview” (CIDI) (Merikangas et al., 1998; Kessler, 1999; ICPE - OMS, 2000; Kessler et al., 2002;; Andrade et al., 2002).

4.1. População Analisada

A amostra avaliada residia em parte da área de captação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) nos bairros de Vila Madalena e Jardim América, na cidade de

São Paulo, em uma área geográfica de 10,5 km², com 412 setores censitários. Nesta região residiam famílias de classe média, mas também se encontravam domicílios de alta e baixa renda. De acordo com o censo de 1991 (IBGE, 1995) a população residente era de 91.276 habitantes, com 32.136 domicílios. Indivíduos com idade acima ou igual a 18 anos representaram 70.743 habitantes (2,5 por domicílio), 77,1 % da população da área.

4.1.1. Amostragem

A amostra foi selecionada com base numa estratificação por idade e múltiplos respondedores por domicílio em uma amostra sistemática da população da área, com *oversampling* de jovens de 18 a 25 anos e de pessoas acima de 60 anos, ou seja, todas as pessoas dessas faixas etárias residentes nos domicílios selecionados foram entrevistadas. Esta seleção desigual (*oversampling*) visava aumentar a probabilidade de encontrar quadros psicóticos em jovens e morbidade psiquiátrica em idosos. Dos indivíduos restantes entre 25 e 59 anos morando no domicílio selecionado, um era escolhido para ser entrevistado baseado na tabela de seleção de Kish (1965). Da amostra inicial de residentes de 1626 domicílios selecionados, apenas 65,2 % responderam, resultando em 950 domicílios da população geral. Destes, 1.906 pessoas foram selecionadas para participar

do estudo, com base na estratificação descrita, mas apenas 1464 indivíduos concordaram em serem entrevistados (taxa de resposta de 76,8 %).

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Instrumentos Utilizados

No estudo original do EAC-IPq diversos instrumentos foram aplicados (Andrade et al., 2002), mas neste trabalho serão utilizadas as respostas ao questionário estruturado “Composite International Diagnostic Interview” (Robins et al., 1988), versão 1.1, em português, doravante simplesmente CIDI, e a um caderno sobre saúde física e uso de serviços.

4.2.1.1. Inquérito sobre Uso de Serviços

Antes de iniciar a entrevista do CIDI propriamente, portanto sem relação com a pesquisa acerca de sintomas psicopatológicos, todos sujeitos respondiam a uma série de perguntas que faziam parte do caderno sobre saúde física em geral, incluindo uma série de questionários padronizados para estimar a prevalência de várias doenças crônicas e o uso de medicamentos. Neste caderno foi investigado ainda se o indivíduo procurou

ajuda médica ou psicológica no mês anterior à entrevista, independente da natureza da prestação do serviço, se público, privado, seguro-saúde, etc. Utilizaram-se apenas as respostas referentes ao uso de serviços nos 30 dias precedentes à entrevista, que foram dicotomizadas em “sim” ou “não” e utilizadas como variáveis dependentes nos modelos de regressão logística realizados nessa tese.

4.2.1.2. Caderno de Dados Demográficos

Entre as diversas variáveis geradas no EAC-IPq, foram selecionados para análise os seguintes dados demográficos: sexo (feminino ou masculino); idade; estado civil (casado, viúvo, separado, divorciado, nunca casou), sendo que indivíduos casados, vivendo sem o companheiro, eram considerados separados; anos de estudo completados, se ainda está na escola e se completou o último curso que frequentou (esta pergunta foi analisada para averiguar associação com comprometimento psicopatológico); situação profissional, se empregado ou desempregado (foram excluídos da análise os que ainda estudavam). Estas informações foram utilizadas como variáveis dependentes nas regressões logísticas para avaliar as associações com os grupos do espectro bipolar e com as classes latentes.

4.2.1.3. Entrevista CIDI

O CIDI (em português, Entrevista Diagnóstica Composta Internacional) é um instrumento estruturado desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), dirigido ao diagnóstico de transtornos psiquiátricos e desenhado para ser aplicado por entrevistadores leigos após treinamento padronizado. Ele foi desenvolvido a partir do DIS (“Diagnostic Interview Schedule”; Robins et al., 1981), outro instrumento amplamente utilizado em pesquisas epidemiológicas de saúde mental na população geral, para incluir diagnósticos da CID 10 e permitir estudos de confiabilidade e validação internacionais (WHO ICPE, 2000; Wittchen et al., 1994). Em meados dos anos oitenta, a OMS aprovou o CIDI para uso internacional em pesquisa psiquiátrica (“CIDI OMS”; WHO ICPE, 2000), e desde então este instrumento tem sido utilizado em pesquisa e particularmente em grandes estudos epidemiológicos (Robins, Regier, 1991; Kessler et al, 1994; Andrade et al, 2002). Vários estudos de campo do CIDI OMS demonstraram que os diagnósticos da CID 10 e do DSMIII-R ao longo da vida foram determinados com boa confiabilidade e validade (Wittchen et al., 1994). Entretanto, não há estudos determinando a validade e confiabilidade dos diagnósticos no último mês e no último ano (WHO ICPE, 2000).

A versão 1.1 do CIDI foi submetida a um estudo de confiabilidade para uso em português no Brasil (Lopes, 1994) e sintomas clinicamente

relevantes podem gerar, através de um algoritmo computacional, diagnósticos psiquiátricos da CID 10 ou do DSMIIIR ao longo da vida, no último ano ou no último mês. Nesta tese os dados foram analisados a partir do programa do questionário CIDI (“Programa CIDI”), um *software* que gerou diagnósticos de acordo com o DSMIIIR.

4.2.1.4. Sintomas Depressivos e Maníacos do CIDI

A versão utilizada do questionário CIDI apresenta uma seção dedicada à identificação de sinais e sintomas depressivos e outra para levantar os sinais e sintomas maníacos, descritos nas tabelas 5 e 6. As perguntas sobre depressão referem-se à presença do sintoma depressivo em um período de pelo menos duas semanas (Anexo 1) e as de mania ao relato de um sintoma maníaco durante um mínimo de 2 dias (Anexo 2), conforme os critérios do DSMIIIR.

Tabela 5— Sintomas depressivos ao longo da vida do CIDI e variáveis incluídas na análise de classes latentes

VARIÁVEIS	CÓDIGOS	SINTOMAS DEPRESSIVOS
Humor depressivo	E1	Humor depressivo por pelo menos 2 semanas
Cronicidade	E2	Deprimido durante 2 anos ou mais, na maioria dos dias
	E3	Choro freqüente*
	E4	Sem esperança*
	E5	Baixa energia para atividade e rotina*
	E6	Pessimismo*
Falta de apetite	E7	Perda de apetite
	E8	Perda de peso
Aumento de apetite	E9	Aumento de apetite
	E10	Aumento de peso
Insônia inicial	E11	Dificuldades para adormecer
Insônia intermediária	E12	Dificuldade para manter o sono
Insônia terminal	E13	Dificuldade para acordar
	E13A	Despertar precoce
Hipersônia	E14	Hipersônia
Cansaço	E15	Perda de energia
	E16	Mal-estar al levantar
Lentidão	E17	Lentidão psicomotora
Agitação	E18	Agitação psicomotora
Perda de interesse	E19	Redução do interesse sexual por muitas semanas
	E20	Perda do interesse na maioria das coisas
	E21	Anedonia
Sentimentos depressivos	E22	Sentimentos de desvalorização, culpa ou pecado
	E23	Inferioridade
	E24	Falta de confiança
Raciocínio lento	E25	Dificuldade de concentração
	E26	Lentificação dos pensamentos
	E27	Indecisão
Idéias de morte	E28	Pensamentos de morte
	E29	Vontade de morrer
Idéias de suicídio	E30	Pensamentos de suicídio
Tentativas de suicídio	E31	Tentativas de suicídio

NOTA: *sintomas pertencentes ao diagnóstico de distímia, não incluídos na ACL

Tabela 6– Sintomas maníacos ao longo da vida do CIDI e variáveis incluídas na análise de classes latentes

CÓDIGOS	SINTOMAS MANÍACOS
F1	Humor eufórico
F2	Irritabilidade
F3	Hiperatividade
F4	Agitação
F5	Aumento de gastos
F6	Aumento o de sexo
F7	Pressão para falar
F8	Aceleração de pensamentos
F9	Grandiosidade
F11	Diminuição da necessidade de sono
F12	Distraibilidade

Todos os sintomas depressivos e maníacos eram perguntados, mesmo que o indivíduo negasse alterações do humor, aumentando a chance de uma determinação mais realista da prevalência dos sintomas nesta amostra. As respostas eram dicotômicas, referindo-se à presença ou ausência do sintoma. Eram possíveis as seguintes respostas aos sintomas: sim; não; plausível; não quis responder; dado faltante; sim, mas devido a alguma doença orgânica; sim, mas devido ao uso de algum medicamento ou substância. Se o sujeito se recusou a responder ou não havia resposta, o dado era ausente e não foi possível analisá-lo. De todos sintomas afetivos, somente a pergunta referente à presença de grandiosidade delirante poderia ser avaliada como “plausível”; neste caso a resposta foi considerada positiva, uma vez que se tratava de entrevistadores leigos sem experiência clínica para avaliar se o sintoma era apenas plausível. O mesmo argumento fundamentou considerar como positivas respostas que julgavam ser o

sintoma devido ao uso de substâncias ou devido a doenças orgânicas, em ambas sessões do CIDI.

Havia interesse em determinar o agrupamento da sintomatologia maníaco-depressiva, independente da causa (devida a doenças, estresse ou uso de substâncias) atribuída pelo entrevistador e pelo sujeito. Os critérios de exclusão do DSMIII-R invalidam o diagnóstico de transtorno bipolar, caso os sintomas maníacos sejam de etiologia orgânica, mas não se forem concomitantes ao uso de antidepressivos e de álcool e outras drogas (APA, 1987). Estas modificações aplicaram-se somente aos sintomas depressivos e maníacos usados como variáveis na análise de classes latentes. Na determinação da prevalência dos diagnósticos dos transtornos do humor e outros transtornos, de acordo com o DSMIII-R, foi utilizado o programa CIDI.

4.2.1.5. Programa CIDI

O programa CIDI usa seis critérios (A a F) para determinar o diagnóstico de TAB pelo DSMIII-R (ten Have et al., 2002) (Anexo 3). O critério A descreve o episódio em si como um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável. O critério B descreve sintomas associados, como sentir-se ativo sem se cansar, incapacidade de sentar quieto, compras impulsivas, aumento do interesse em sexo, fala rápida, aceleração de pensamentos e grandiosidade. O critério C descreve as conseqüências do distúrbio do humor, como

comprometimento do funcionamento ocupacional ou interação social, ou necessidade de hospitalização.

De acordo com o DSMIIIR, os critérios D, E e F fornecem regras de exclusão: delírios ou alucinações por pelo menos duas semanas na ausência de sintomas de humor acentuados, sintomas superpostos em um transtorno psicótico e sintomas atribuíveis a causas somáticas. A presença dos critérios A, B e C indicam um episódio maníaco. A presença dos critérios A e B, mas não C indicam um episódio hipomaníaco. Segundo o DSMIIIR, o diagnóstico de hipomania podia ser feito, mas não era chamado bipolar tipo II, e sim incluído em uma categoria mais abrangente, o TAB Sem Outra Especificação (SOE). O programa CIDI gerava 2 tipos de diagnóstico de TAB pelo DSMIIIR: TAB tipo I e TAB SOE. O primeiro era estabelecido se ocorreu pelo menos um episódio maníaco. O segundo, se os critérios para um TAB específico não foram preenchidos. Exemplos: vários episódios hipomaníacos e pelo menos um de depressão maior (equivale ao TAB tipo II do DSMIV), ou um episódio maníaco superposto a um transtorno delirante.

Para a formação dos diagnósticos, neste estudo se aplicaram as regras hierárquicas e os critérios de exclusão de acordo com o DSMIIIR (Anexo 3). Na criação dos grupos do espectro bipolar desta tese e das categorias depressivas adotadas como variáveis independentes, os diagnósticos dos transtornos do humor pelo DSMIIIR foram agrupados ou renomeados: o TAB SOE formou o *grupo bipolar tipo II* (BP II); o *grupo bipolar tipo I* (BP I) incluiu os diagnósticos de episódio maníaco, de TAB, episódio atual maníaco, e estados mistos; a categoria *depressão* foi formada

por todos subtipos depressivos, ou seja, distúrbio depressivo maior, depressão recorrente e TAB, episódio atual depressivo; a categoria *distímia* era o próprio distúrbio distímico do DSMIII-R. As categorias BP I e BP II são mutuamente excludentes, mas as de depressão e distímia podem se superpor; para determinar o número de sujeitos com as duas condições simultaneamente criou-se a categoria *qualquer depressão*.

Um diagnóstico gerado pelo programa CIDI não corresponde exatamente a um diagnóstico psiquiátrico. O diagnóstico psiquiátrico é mais flexível e permite certa variabilidade, apesar da uniformização dos manuais diagnósticos. No CIDI existem perguntas-chave para determinar a simultaneidade de dois ou mais sintomas afetivos, agrupados como mini-síndromes. Se o sujeito negava essa concomitância, a entrevista seguia para a próxima sessão diagnóstica. Caso confirmasse a existência dessa “síndrome”, ela passava a ser pesquisada quanto a recorrências, idade de início, conseqüências, entre outros. O programa CIDI utiliza-se das *síndromes CIDI de depressão e de mania* originadas da entrevista para gerar ou não diagnósticos pelo DSMIII-R ou CID 10, devido aos critérios operacionais e de exclusão de cada sistema diagnóstico. Por exemplo, para o diagnóstico de mania pelo CID 10 é necessária a presença de humor exaltado ou eufórico, não basta ser irritável; o sujeito pode ter uma síndrome CIDI de mania, mas com humor irritável apenas, e o programa CIDI descarta o diagnóstico. O programa do CIDI fornecia o diagnóstico de mania pelo DSMIII-R, caso fossem preenchidos os critérios operacionais de A a E (anexo 3).

Nesta tese as síndromes CIDI de mania e de depressão foram aproveitadas para formar categorias subsindrômicas do espectro bipolar e depressivas, respectivamente. Os subtipos depressivos criados permitiram investigar a prevalência de um espectro depressivo nos grupos bipolares, auxiliando a reforçar a importância clínica do espectro bipolar estudado.

A síndrome CIDI de mania era formada pela resposta positiva às questões F15, F15A e/ou F17 (ANEXO 2) e a síndrome CIDI de depressão às perguntas E34 e/ou E34A e/ou E36 (ANEXO 1). Após o questionamento de cada um dos sintomas o entrevistador do CIDI era solicitado a assinalar se houve pelo menos 2 sintomas maníacos (F13) e no mínimo 5 depressivos (E32) simultaneamente (anexos 1 e 2). Em seguida ele avaliava a concomitância destes com a presença de humor eufórico (F1) e/ou irritabilidade (F2) e de humor depressivo (E1) e/ou perda de interesse (E20) para confirmar ou não, respectivamente, a existência da *síndrome CIDI de mania* e/ou *de depressão*.

As síndromes foram investigadas quanto à presença de *conseqüências devido aos respectivos sintomas ao longo da vida*, definidas pelo critério de **significância clínica** (Narrow et al., 2002): uso de serviços de saúde, procura de profissional(is) e uso de medicamentos *devido ao transtorno*. Este critério foi incluído em algumas categorias por exigência do DSMIII-R, entre elas a depressão e a mania, e também foi aproveitado na formação dos grupos dos espectros bipolar e depressivo. A **significância clínica da mania** foi determinada por respostas positivas às questões F21

(necessidade de internação) e/ou F22 (procura de auxílio profissional, uso de medicamentos e consequências na vida) (Anexo 2)

F21 Alguma vez passou a noite em um hospital por causa de alguma crise como essa?

- F22
1. Contou a algum médico a respeito de alguma crise como essa?
 2. Falou com qualquer outro profissional sobre uma delas?
 3. Tomou remédio para essa(s) crise(s) mais de uma vez?
 4. Alguma dessas crises interferiu muito com a sua vida, trabalho ou atividades?

e a **significância clínica da depressão** pela necessidade de internação (E42) e/ou procura de auxílio profissional, uso de medicamentos e consequências na vida (E43) (Anexo 1).

E42 Alguma vez esteve num hospital num período de 24 horas devido a uma crise ou devido a se sentir deprimido(a) ou por ter perda de interesse?

- E43 Contou ao médico sobre algumas destas crises?
1. Contou a algum profissional sobre alguma destas?
 2. Tomou medicação mais de uma vez devido a alguma daquelas crises?

3. Qualquer uma dessas crises interferiu muito em sua vida, trabalho ou atividades?

4. Houve alguma crise tão forte que manteve você sem ir ao trabalho, ou sem ver amigos ou parentes?

A existência da síndrome CIDI da mania permitiu a criação de 2 grupos do espectro bipolar, investigados neste estudo: *hipomania subsindrômica* (HSS), formado pela presença da síndrome CIDI de mania **com** significância clínica, e *sintomas maníacos* (SM), constituída pela mesma síndrome **sem** significância clínica. De modo análogo formaram-se duas categorias depressivas: *depressão subsindrômica* (DSS), a partir da síndrome CIDI de depressão **com** significância clínica, e *sintomas depressivos* (SD), pela síndrome CIDI de depressão **sem** significância clínica.

4.2.2. Grupos Comparativos

4.2.2.1. Grupos do Espectro Depressivo

As categorias depressivas foram utilizadas como variáveis independentes para determinar a prevalência do espectro depressivo nos grupos do espectro bipolar, permitindo caracterizá-los como “bipolares” de fato. São elas: depressão, distímia, qualquer depressão (depressão + distímia), depressão subsindrômica (DSS) e sintomas depressivos (SM). Foi mencionado anteriormente que a categoria *depressão* agrupa todo e qualquer episódio depressivo diagnosticado pelo DSMIII-R, inclusive depressão recorrente e depressão bipolar. A categoria *qualquer depressão* foi criada tendo em vista a possibilidade do diagnóstico simultâneo de depressão e distímia pelo DSMIII-R. Portanto, as categorias *qualquer depressão*, *depressão subsindrômica* e *sintomas depressivos* são mutuamente excludentes.

4.2.2.2. Grupo Controle

O grupo controle foi criado para comparar os resultados obtidos dos grupos do espectro bipolar com os da população geral. Optou-se por

controles não-afetivos ao invés de controles sem quaisquer transtornos mentais, porque o transtorno bipolar se caracteriza por elevadas taxas de comorbidades, e era de interesse investigar a relevância, se é que ela existia, da associação dos sintomas maníacos, mesmo subsindrômicos, com os transtornos mentais mais prevalentes no TAB (Angst et al., 2003). Isto reduziria as chances e a magnitude das diferenças entre os grupos/classes e os controles, mas aumentaria sua importância e a possibilidade de serem atribuídas à bipolaridade, caso fossem encontradas. Os controles formam um grupo sem quaisquer sujeitos do espectro bipolar (BP I, BP II, HSS e SM) e depressivo (depressão, distímia, qualquer depressão, DSS e SD).

4.2.2.3. Definição dos Grupos do Espectro Bipolar

São 4 os grupos criados a partir do programa CIDI, mutuamente excludentes, classificados como constituintes do espectro bipolar do EAC-IPq, utilizados nessa tese:

1. **Bipolar tipo I** (BP I): sujeitos diagnosticados como TAB tipo I ou episódio maníaco pelo DSMIII-R.
2. **Bipolar tipo II** (BP II): sujeitos diagnosticados como TAB Sem Outra Especificação (SOE) de acordo com o DSMIII-R.
3. **Hipomania Subsindrômica** (HSS): indivíduos diagnosticados com a síndrome CIDI de mania, de acordo com os critérios do programa CIDI, na *presença* do critério de **significância clínica**.

4. **Síntomas Maníacos** (SM): indivíduos diagnosticados com a síndrome CIDI de mania, de acordo com os critérios do programa CIDI, na *ausência* do critério de **significância clínica**.

4.2.3. Risco de Suicídio

Para investigar o risco de suicídio utilizaram-se as 3 seguintes variáveis extraídas do item “pensamentos de morte”, avaliado a partir de 4 perguntas do CIDI (anexo 1, E28 a E31):

- *idéias de morte*: se durante duas semanas pensou muito sobre a sua morte ou de outra pessoa, ou sobre morte em geral (E28) – e/ou se sentiu vontade de morrer (E29);

- *idéias de suicídio*: se o indivíduo pensou em cometer suicídio (E30);

- *tentativas de suicídio*: se tentou suicídio (E31).

4.2.4. Comorbidades

Testou-se a associação com as classes geradas na análise de classes latentes e com os grupos do espectro bipolar dos seguintes transtornos do DSMIII-R (Tabela 7): depressão, distímia, transtornos ansiosos (transtorno de pânico, agorafobia, fobia social, fobia simples, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de ansiedade generalizada), bulimia, transtornos relacionados ao uso de substâncias (abuso e dependência a álcool, abuso e dependência de drogas, dependência de nicotina). Não se obteve nesta amostra nenhum sujeito com diagnóstico de anorexia nervosa e transtorno de estresse pós-traumático. Também se investigou a presença de ataques de pânico isoladamente, cuja presença vem sendo investigada em estudos populacionais (Goodwin, Hamilton, 2001, 2002; Goodwin, Hoven, 2002) e genéticos (McKinnon et al., 2003), falando a favor de uma associação específica entre TAB e síndrome do pânico.

Tabela 7– Variáveis do programa CIDI que geraram diagnóstico do DSMIIIR*.
Dados do EAC-IPq

DIAGNÓSTICO DSMIIIR	Variáveis do programa CIDI
Depressão	
depressão maior episódio único	D29620 D29621 D29622 D29623 D29624
depressão recorrente	D29630 D29631 D29632 D29633 D29634
Distúrbio distímico	D30040
Transtorno bipolar	
episódio leve	D29641
episódio moderado	D29642
episódio grave sem sintoma psicótico	D29643
episódio grave com sintoma psicótico	D29644
episódio depressivo	D29651 D29652 D29653 D29654
bipolar episódio misto	D29661 D29662 D29663 D29664
bipolar episódio depressivo não especificado	D29650
bipolar episódio	D29670
Ciclotimia	D30113
Transtorno de pânico	
transtorno de pânico	D30001
transtorno de pânico com agorafobia	D30021
transtorno de ansiedade generalizada	D30002
agorafobia	D30022
fobia social	D30023
fobia simples	D30029
transtorno obsessivo compulsivo	D30030
Somatoforme	
transtorno de somatização	D30081
transtorno somatoforme da dor	D30780
Dependência de tabaco	D30510
Álcool dependência	D30390
Álcool abuso	D30500
Drogas dependência	D3040-
Drogas abuso	D3052-
Bulimia	D30751

NOTA: 5º dígito 0 = inespecificado; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = grave sem sintomas psicóticos; 4= com sintomas psicóticos

4.2.5. Sintomas do CIDI incluídos na ACL

A análise de classes latentes (ACL) foi aplicada a 27 sintomas depressivos do CIDI (de um total de 31), que foram agrupados em 17 variáveis (Tabela 5) e aos 11 sintomas maníacos extraídos do CIDI, representando cada um uma variável em separado (Tabela 2). Dos sintomas depressivos foram excluídos 4 referentes exclusivamente à caracterização da distímia, concomitantes à presença do humor depressivo pelo período mínimo de 2 anos, mas manteve-se a variável “distímia” como indicador de humor depressivo crônico a ser submetido à ACL junto aos demais sintomas (neste caso variáveis).

No presente estudo foram separadas em variáveis distintas as alterações de apetite, agitação e lentificação psicomotoras e os 4 tipos de insônia, avaliados como sintomas únicos pelos critérios do DSM-III-R. Os vários tipos de insônia foram separados para verificar se e como se agrupavam com os sintomas de mania. Por fim, o item “idéias de morte” do CIDI foi dividido em 3 variáveis, idéias de morte, idéias de suicídio e tentativas de suicídio, exatamente as mesmas que avaliaram o risco de suicídio como variável dependente na regressão logística dos subgrupos do espectro bipolar.

Dos 12 itens da entrevista de mania do CIDI, a questão F10 refere-se a algum exemplo de F9 (grandiosidade delirante), por isso apenas 11 sintomas são de fato pesquisados e cada um deles foi incluído como variável na análise de classes latentes (Tabela 2).

4.2.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O estudo do ECA-IPq utilizou uma amostra de estratificação complexa e por isso as variáveis foram ajustadas, controlando para idade, sexo e domicílio. Foi necessária uma pós-estratificação de sexo e agrupamento regional em cada faixa etária, devido às discrepâncias entre a população e os dados censitários originais (causadas pelo *oversampling* de jovens e idosos), e devido à possível perda de independência gerada pela presença de mais de uma pessoa entrevistada por domicílio. Deste modo os pesos finais foram calculados tendo em vista sexo, idade e número de pessoas entrevistadas em cada domicílio, além de um fator de pós-estratificação. Dos 1464 sujeitos da amostra, 39 tinham dados incompletos e não foram analisados.

O levantamento das prevalências ao longo da vida levou em conta os critérios operacionais do DSMIIIR para TAB com mania e com hipomania, esta incluída dentro da categoria TAB SOE, e duas síndromes criadas a partir do programa CIDI, com e sem o critério de significância clínica (Narrow et al., 2002). Os programas estatísticos SPSS 11.0 e SAS v 8.0 foram usados para estimar as prevalências, as médias os modelos de regressão logística. Estes últimos foram ajustados para examinar a associação entre os 5 grupos, formados pelos 4 sub-tipos do espectro bipolar e um grupo controle constituído pelos sujeitos sem síndromes depressivas e diagnósticos de transtorno do humor de acordo com o DSMIIIR (descritos

anteriormente), e uma série de variáveis consideradas como dependentes nos modelos, as mesmas utilizadas para as classes latentes: características demográficas; grau de escolaridade; situação profissional; uso de serviços clínicos gerais e psicológicos no mês anterior à entrevista; procura de auxílio profissional, uso de medicamentos e consequências na vida devido ao transtorno; risco de suicídio; e as comorbidades com as síndromes depressivas e outros diagnósticos psiquiátricos do DSM-IV. Todas variáveis dependentes, exceto faixa etária e estado civil, foram construídas de modo dicotômico, significando presença ou ausência do atributo ou desfecho em questão e submetidas a regressão logística, utilizada nos subgrupos bipolares e nas classes latentes. Calcularam-se as *odds-ratios* (OR) do uso de serviços em geral, do risco de suicídio e das comorbidades para cada subgrupo em relação aos controles. Para determinar diferenças significativas dos grupos entre si calculou-se a seguir os *odds-ratios* (OR) dos subgrupos BP I, BP II e hipomania subsindrômica (HSS) em relação à categoria sintomas maníacos, sintomatologicamente atenuada (SM). Este cálculo permitiu a avaliação da chance de presença das categorias depressivas, inexistentes nos controles (não há como calcular OR com um numerador zero).

O programa estatístico SPSS 11.0 foi usado ainda para estimar as prevalências e as médias das classes latentes. Vários modelos de regressão logística foram criados para examinar a associação entre as classes latentes e as mesmas variáveis dependentes utilizadas para investigar os subgrupos do espectro bipolar e mencionadas acima. A única diferença foi o acréscimo

às variáveis dependentes, dos próprios subgrupos do espectro bipolar (BP I, BP II, HSS e SM). Calcularam-se as OR do uso de serviços em geral, do risco de suicídio e das comorbidades para cada classe em relação à de menor sintomatologia. Para determinar diferenças significativas das classes entre si (em sendo mais de duas) calcularam-se ainda os OR da classe intermediária com as mais sintomáticas. Isto possibilitaria determinar as OR das categorias depressivas e dos grupos do espectro bipolar, caso inexistissem na classe menos sintomática.

Tanto os grupos do espectro bipolar, como as classes latentes originadas a partir da ACL, foram comparados através dos testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, para as variáveis qualitativas, e da análise de variância, para variáveis quantitativas (Rosner, 1985). O nível de significância adotado nos testes estatísticos (todos bicaudais) foi de 0,05.

4.2.6.1. Análise de Classes Latentes

A ACL é um método estatístico criado nos anos sessenta do século passado para investigar variáveis latentes de atitudes a partir de itens dicotômicos de pesquisa, e aplicado ao estudo da sociologia e do marketing, mais recentemente da psicologia e da psiquiatria (McCutcheon, 1987; Magidson, Vermunt, 2002; Tófoli, 2004). Este método estatístico se desenvolveu rapidamente a partir da expansão do uso e aumento da velocidade dos computadores pessoais, porque requer grande quantidade de cálculos, e tem encontrado espaço crescente em investigação epidemiológica psiquiátrica, principalmente no estudo de tipologias e

validação de subtipos de transtornos mentais, como a depressão (Sullivan et al., 2002), transtornos alimentares (Keel et al., 2004), transtorno somatoforme (Tófoli, 2004), entre outros.

A análise de classes latentes é um de vários métodos estatísticos usados para investigar uma associação observada entre um grupo de variáveis categoriais ou dicotômicas, como é o caso dos sintomas do CIDI (Neuman et al., 2001). O princípio que está por trás dela é o de que as variáveis observadas são indicadores imperfeitos de uma variável não observada ou latente com um número finito de níveis ou classes mutuamente exclusivas, de tal maneira que quando a variável latente é introduzida no modelo, as variáveis manifestas (sintomas do CIDI) serão mutuamente independentes ou “localmente independentes” dentro de cada classe. Em outras palavras, a ACL procura determinar o número e a composição das classes latentes não observadas que se originam dos dados observados (as variáveis manifestas).

A ACL freqüentemente é descrita como uma variante *categorial* da análise fatorial, uma vez que esta assume variáveis latentes e variáveis observadas *continuamente* distribuídas e aquela utiliza variáveis latentes e observadas categorizadas. Deve-se levar em conta que o pressuposto de independência local implica que as classes latentes se tornarão mais homogêneas à medida que o número de classes aumenta, até atingir o extremo em que cada classe seja representada pela presença de uma única variável. Portanto, o racional para a ACL é o de que a associação observada entre as variáveis manifestas (sintomas do CIDI) se deva à heterogeneidade

nos dados e a ACL irá “desmisturar” os dados, produzindo classes homogêneas que diferem nos perfis de endosso dos sintomas somente por causa de erro de medida ao acaso (“random measurement error”).

Resumidamente, os parâmetros a serem estimados em um modelo de classes latentes são de dois tipos: a prevalência de cada classe latente, ou seja, a probabilidade de que um indivíduo escolhido ao acaso pertença a cada classe latente, e as probabilidades condicionais descrevendo a distribuição de respostas a cada questão dentro de cada classe (a composição de cada classe). A determinação de ambos parâmetros, prevalências e características das classes, são parte integrante dos objetivos desta tese.

Além de ser usada para agrupar casos (análise de aglomeração ou “cluster analysis”), entretanto, programas novos de ACL permitem agrupar as *variáveis observadas* (análise fatorial de classes latentes) e dessa forma a classe latente pode ser representada como um fator (Magidson, Vermunt, 2002). Entretanto, em todos estudos levantados o único modelo utilizado foi o de aglomeração, também aqui o método escolhido. A análise de aglomeração por classes latentes (AACL) permite identificar tipologias (= classes = diagnósticos, sub-tipos) de pessoas com características (clínicas, comportamentais, sociais, etc.) comuns, a partir de variáveis dicotômicas, como as originadas pela entrevista CIDI (presente ou ausente). Quando ela é aplicada a amostras populacionais, nas quais se minimiza o viés clínico e de procura por ajuda, ela possui grande potencial para análise exploratória de classificações, um dos objetivos deste estudo.

A AACL é uma técnica de aglomeração na qual perfis sintomatológicos são agrupados em classes. Se a verdadeira estrutura subjacente for um continuum, então as classes resultantes diferirão em função da gravidade dos sintomas. Se a real estrutura for representada por categorias distintas, então o padrão sintomatológico será diverso para diferentes classes (Rohde et al., 2001).

O primeiro passo na AACL é a escolha do modelo cujas variáveis melhor expliquem as classes geradas, ou seja, a adequação do modelo (*model-fit*) (Bentler, Chou, 1987), que depende da heterogeneidade da amostra e dos dados (Magidson, Vermunt, 2001). Frequentemente há mais de uma solução possível, por isso deve-se escolher a mais parcimoniosa (econômica). Existem vários tipos de abordagens usadas como medidas de adequação do modelo, complementares entre si por serem insuficientes isoladamente, que são os testes de hipótese e os critérios de informação.

O teste de hipótese mais utilizado é o da razão de verossimilhança (*likelihood ratio* ou L2), que segue uma distribuição de qui-quadrado em grandes amostras, com graus de liberdade (g.l.) calculados utilizando-se a quantidade de parâmetros e o número possível de combinações de variáveis. Um modelo é adequado quando o valor de L2 é suficientemente baixo para ser atribuído ao acaso, geralmente com $p > 0,05$. Em situações envolvendo dados esparsos, contudo, ao invés do L2, cujo valor não seria adequadamente aproximado, o valor de p pode ser obtido pela inicialização paramétrica (*parametric bootstrapping*), que é um método que consiste na estimação do nível descritivo, p , pela obtenção de 1000 sub-amostras da

estatística da razão de verossimilhança (Magidson, Vermunt, 2002). Dados esparsos ocorrem quando o número de variáveis observadas, a exemplo do presente caso, ou o número de categorias destas variáveis é grande, gerando inúmeros padrões possíveis de resposta ao correspondente número de casos observados, a ponto do número de combinações possíveis ser muito superior ao número de casos que poderiam vir a representá-la (Tófoli, 2004).

Outra maneira de determinar a adequação do modelo quando de dados esparsos utiliza critérios de informação, ou índices de verossimilhança, que ponderam simultaneamente a adequação do modelo (*model-fit*) e a parcimônia. Tais medidas, como o AIC (Critério de Informação de Akaike; Akaike, 1987) e o BIC (Critério Bayesiano de Informação; Raftery, 1986, apud Magidson, Vermunt, 2002) são particularmente úteis na comparação de modelos, mas não oferecem valores que aceitem ou rejeitem determinada hipótese, pois não caracterizam um teste de hipóteses. Utiliza-se preferencialmente o modelo com menor valor de BIC (Magidson, Vermunt, 2002).

Nesta tese adotou-se a inicialização paramétrica e os critérios de informação AIC e BIC, além da interpretação clínica, para determinar o modelo que melhor explica a aglomeração dos sintomas afetivos do CIDI. O nível de significância adotado dos testes estatísticos (todos bicaudais) foi de 0,05. Utilizando-se os itens E1, E2, E7 ou E8 (como uma única variável), E9 ou E10 (como uma única variável), E11, E12, E13, E14, E15 ou E16 (como uma única variável), E17, E18, E19 ou E20 ou E21 (como uma única

variável), E22 ou E23 ou E24 (como uma única variável), E25 ou E26 ou E27 (como uma única variável), E28 ou E29 (como uma única variável), E30 e E31 da Seção E do CIDI (Tabela 1) e os itens F1, F2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, F9, F11 e F12 da seção F do CIDI (Tabela 2), foram ajustados 6 modelos de classes latentes (McCutcheon, 1987). O programa estatístico utilizado foi o Latent Gold 3.0, para o ajuste dos modelos de classes latentes. Às 28 variáveis (Tabelas 1 e 2) extraídas da entrevista foram ajustados 6 modelos de classes latentes (McCutcheon, 1987). Partiu-se de modelos mais simples até mais complexos até obter a rejeição de uma adequação com a inicialização paramétrica, para adotar em seguida o menor BIC e o valor do AIC que não acrescentasse maior diferença entre um modelo e outro.

A partir dos capítulos de Resultados e Discussão o termo espectro bipolar (EBP) passará a denominar exclusivamente aquele formado pelos grupos BP I, BP II, HSS e SM, e o termo espectro depressivo será atribuído à presença dos subtipos depressivos depressão, distímia, depressão subsindrômica (DSS) e sintomas depressivos (SD), conforme proposto para o grupo de síndromes depressivas.

5. RESULTADOS

A título de comparação para os resultados desta tese encontram-se nas tabelas 8 e 9 as prevalências ao longo da vida na população geral do EAC-IPq, dos sintomas depressivos e maníacos do CIDI, respectivamente, e na tabela 10 as prevalências dos transtornos psiquiátricos, cujas comorbidades foram investigadas. Os *odds ratios* estão ponderados e corrigidos por sexo e idade. Isto significa que levamos em consideração no modelo os pesos devido à amostragem e incorporamos sexo e idade como variáveis independentes no modelo de regressão logística, para termos as interpretações dos *odds ratios* como sendo as razões das chances de diagnóstico positivo para dois indivíduos com o mesmo sexo e com a mesma idade.

Tabela 8- Frequência de sintomas depressivos da entrevista CIDI ao longo da vida. Dados do EAC – IPq

SINTOMAS	N	(%)
Humor depressivo	641	46,8
Cronicidade (humor depressivo por 2 anos)	152	10,4
Perda de peso	352	24,0
Ganho de apetite/ peso	398	27,2
Dificuldade em adormecer	431	29,4
Problemas em manter sono	232	15,9
Despertar precoce	172	11,8
Hipersônia	191	13,0
Cansaço	481	32,9
Lentidão psicomotora	163	11,1
Agitação psicomotora	143	9,8
Perda de interesse	520	35,6
Culpa	418	28,6
Dificuldade de concentração/ indecisão	474	32,4
Idéias de morte	491	33,6
Idéias de suicídio	141	9,6
Tentativas de suicídio	43	2,9

Tabela 9- Frequência dos sintomas de mania ao longo da vida da entrevista CIDI. Dados do EAC – IPq

SINTOMAS	N	(%)
Humor eufórico	16	1,1
Irritabilidade	175	12,1
Hiperatividade	97	6,6
Agitação	181	12,4
Aumento de gastos	124	8,5
Aumento de sexo	155	10,6
Pressão para falar	154	10,5
Aceleração de pensamentos	170	11,6
Grandiosidade	131	9,0
Diminuição da necessidade de sono	198	13,6
Distraibilidade	224	15,3

Tabela 10- Prevalências ponderadas de acordo com o DSMIII-R dos transtornos psiquiátricos ao longo da vida. Dados do EAC-SP n = 1.464) (% , erro-padrão)

DIAGNÓSTICO	PREVALENCIAS			
	Não ponderadas		Ponderada	
Transtorno de pânico	1,4	0,3	1,4	0,3
Transtorno de ansiedade generalizada	2,2	0,4	2,5	0,4
Agorafobia	5,5	0,6	5,3	0,6
Fobia social	6,5	0,6	6,5	0,6
Fobia simples	8,9	0,7	8,3	0,7
Transtorno obsessivo compulsivo	0,6	0,2	0,6	0,2
Qualquer transtorno ansioso	18,2	1,0	17,7	1,0
Dependência de álcool	4,1	0,5	4,7	0,5
Abuso de álcool	9,1	0,7	10,2	0,8
Dependência de drogas	1,6	0,3	1,9	0,4
Abuso de drogas	2,2	0,4	2,5	0,4
Dependência de nicotina	7,4	0,7	7,3	0,7
Qualquer transtorno relacionado ao uso de substâncias	14,1	0,9	16,1	1,0
Bulimia	3,2	0,5	3,1	0,4
Transtorno somatoforme	1,2	0,3	1,1	0,3

5.1. Categorias do Espectro Bipolar

Em números absolutos encontrou-se nessa amostra 14 **bipolares tipo I** (BP I), 7 **bipolares tipo II** (BP II), 40 sujeitos com **hipomania subsindrômica** (HSS) e 61 com **sintomas maníacos** (SM) (Tabela 11). As

síndromes depressivas associadas aos grupos do espectro bipolar deste estudo foram: depressão, distímia, qualquer depressão (depressão + distímia), depressão subsindrômica (DSS) e sintomas depressivos (SD). As sub-amostras do espectro depressivo, presentes apenas nestes grupos bipolares, incluíram 47 sujeitos com depressão, 16 com distímia, 28 com DSS e 9 com SD. A variável qualquer depressão (depressão + distímia) totalizou 55 sujeitos (Tabela 12). Os controles não-afetivos representaram uma amostra de 965 indivíduos sem transtornos do espectro bipolar, inclusive HSS e SM, e sem quaisquer sujeitos com alguma das síndromes depressivas (ver prevalências na população geral do ECA-SP na tabela 5). Dos 1464 sujeitos, 39 apresentaram dados incompletos e não foram analisados.

**Tabela 11– Prevalências ponderadas e não ponderadas ao longo da vida dos 4 grupos do espectro bipolar, definidos segundo o DSMIII-R e o critério de significância clínica (%; e.p.).
Dados do EAC-SP (n =1.464)**

SUBGRUPOS DO ESPECTRO BP	PREVALÊNCIA			
	N*	Não ponderada		Ponderada
Bipolar I	14	1,0	0,2	1,0 0,3
Bipolar II	7	0,5	0,2	0,7 0,2
Hipomania	40	2,7	0,4	2,5 0,4
Subsindrômica				
Sintomas Maníacos	61	4,2	0,5	4,1 0,5
TOTAL	122	8,4		8,3

NOTA: e.p. = erro-padrão; *não há superposição entre os grupos

Tabela 12 – Prevalências ponderadas e não ponderadas ao longo da vida dos 4 subtipos depressivos, definidos segundo o DSMIIIR e o critério de significância clínica do CIDI, e de qualquer depressão (depressão + distímia) (%; e.p.). Dados do EAC-IPQ (n = 1.464)

SUBTIPOS DEPRESSIVOS	PREVALÊNCIA		
	N*	Não ponderada	Ponderada
Depressão	200	13,7 0,9	13,2 0,9
Distímia	75	5,1 0,6	4,9 0,6
Qualquer Depressão	231	15,8 0,9	15,3 0,9
Depressão Subsindrômica	124	8,5 0,7	9,3 0,8
Sintomas Depressivos	114	7,8 0,7	7,8 0,7
TOTAL	469	31,1	32,4

NOTA: e.p. = erro-padrão; *há superposição entre depressão e distímia; ** soma de qualquer depressão com depressão subsindrômica e sintomas depressivos

5.1.1. Prevalências ao longo da vida

Na tabela 11 encontram-se as prevalências ao longo da vida ponderadas e não ponderadas e os respectivos erros-padrão das categorias de sintomas maníacos, os subgrupos do espectro bipolar (EBP). A prevalência ponderada do espectro bipolar ao longo da vida totalizou 8,3 %, sendo 1,7 % pertencentes aos diagnósticos de TAB pelo DSMIIIR. Considerando o critério diagnóstico mais restritivo, ao levar em conta apenas a amostra que apresentou significância clínica, a prevalência do espectro bipolar chegou a 4,2 %. O acréscimo da categoria sintomas maníacos (SM) dobrou o valor citado. Este é o primeiro relato acerca da prevalência do TAB no EAC-IPQ segundo os critérios do DSMIIIR; de acordo com a CID 10, a prevalência encontrada foi de 1 %, incluindo todas formas do TAB: hipomania, episódio maníaco, TAB com mania, TAB com depressão, TAB misto, ciclotímia e TAB SOE (Andrade et al., 2002).

5.1.2. Características Demográficas

Foi comparada a distribuição por sexo, idade média, estado civil e escolaridade entre os 4 grupos do espectro BP (BPI, BP II, HSS e SM) e os controles, considerando a amostra ponderada e os erros-padrão (Tabela 13). Não houve diferenças significativas na distribuição entre os sexos nos 5 grupos; mulheres predominaram no grupo BP I (4,9:1,0) e homens nos bipolares tipo II (1,0:1,8). Quanto à média de idade, sujeitos do grupo SM (37,1 anos) eram significativamente mais jovens que os controles (42,7 anos). Apesar de ter sido ainda menor, a idade média dos BP I (35,2 anos) não atingiu significância estatística (Tabela 13). De modo geral o nível de escolaridade foi elevado, superior aos controles nos grupos do espectro BP, e de modo significativo nos grupos HSS (média 14,8 anos) e SM (15,8 anos) (Tabela 13).

Diferenças no estado civil também foram estatisticamente significativas. Houve uma tendência progressivamente maior de ruptura conjugal proporcional à gravidade da sintomatologia maníaca: as taxas de separados e divorciados em BPI, BP II, HSS e SM foram de, respectivamente, 35,1 %, 23,4 %, 15,8 % e 12,2 %. Chamou atenção que nos bipolares tipo I apenas 11,3 % eram casados e metade nunca casou, ao contrário dos bipolares tipo II, em que mais da metade eram casados e somente 20 % nunca haviam casado.

Tabela 13 - Características demográficas ponderadas dos 4 grupos do espectro bipolar, originados do DSMIIIR e do CIDI, e dos controles não-afetivos ao longo da vida*. Dados do estudo EAC-IPq São Paulo

GRUPOS DO ESPECTRO BIPOLAR		Bipolar I		Bipolar II		Hipomania Subsindrômica		Sintomas Maníacos		Controles Não-Afetivos		X ² / F	p
Características Demográficas		n = 14		n = 7		n = 40		n = 61		n= 965			
Gênero												7,1	0,1327
Masculino (% , d.p.)	16,9	9,9	65,0	15,0	52,3	8,2	43,8	6,4	44,0	1,6			
Feminino (% , d.p.)	83,1	9,9	35,0	15,0	47,7	8,2	56,2	6,4	56,0	1,6			
Idade (média, e.p.)		35,2	13,2	42,5	14,4	38,1	13,5	37,1 [#]	14,4	42,7	17,7	2,63	0,033
Educação		13,9	4,6	14,8	2,7	15,8 ^{##}	4,3	14,8 ^{##}	5,2	12,2	5,7	7,11	<0,0001
anos completados (média, e.p.)													
Estado Civil												23,5	0,0238
Casado (% , d.p.)	11,3	8,4	56,1	15,6	37,9	8,0	35,7	6,1	46,6	1,6			
Viúvo (% , d.p.)	4,2	5,3	0,0		3,2	2,9	2,4	2,0	7,0	0,8			
Separado/divorciado (% , d.p.)	35,1	12,6	23,5	13,3	15,8	6,0	12,2	4,2	10,7	1,0			
Nunca casou (% , d.p.)	49,4	13,2	20,5	12,7	43,2	8,1	49,6	6,4	35,7	1,5			

NOTA: Pessoas que nunca tiveram mania, hipomania, transtorno depressivo maior ou distímia, outras síndromes depressivas (Depressão Subsindrômica e Sintomas Depressivos) e que não preencheram critérios para Síndrome Hipomaníaca e Hipomania Subsindrômica; d.p.: desvio padrão; e.p.: erro padrão

[#]p<0,02 comparado com controles; ^{##}p<0,05 comparado com controles; g.l. = 4, exceto para estado civil: g.l. = 16

5.1.3. Consequências de Sintomas Maníacos

5.1.3.1. Situação Profissional e Desempenho Escolar

As elevadas taxas de emprego e escolaridade refletem o nível sócio-cultural da amostra (Tabela 14). Na análise da situação profissional foram excluídos os sujeitos que ainda estudavam e não houve diferenças significativas entre os grupos, uma vez que 71,6 % (controles) a 88,5 % (BP II) das pessoas estavam empregadas à época da entrevista.

As diferenças surgiram em relação ao desempenho escolar, avaliado por dois itens: 1) se a pessoa continuava estudando e 2) caso não estivesse estudando, se terminou o último curso que freqüentou (Tabela 14). Apesar de 25 % dos BPI terem referido que ainda estudavam, dos 75 % restantes mais da metade (54,3 %) não havia terminado o último curso que freqüentou. Entre os demais grupos do espectro BP houve abandono em praticamente metade dos BP II (46,9 %), mas sujeitos dos grupos HSS e SM não diferiram significativamente dos controles nas taxas de desistência (Tabela 14).

Tabela 14 - Consequências, uso de serviços, significância clínica e risco de suicídio nos grupos do espectro bipolar, originados do DSMIIIR e do CIDI, e nos controles não-afetivos ao longo da vida. Dados ponderados e controlados por sexo e idade do EAC-IPq São Paulo (%; erro-padrão)

GRUPOS DO ESPECTRO BIPOLAR	Bipolar I		Bipolar II		Hipomania Subsíndrômica		Sintomas Maníacos		Controles Não-Afetivos		X2	p
Consequências	n= 14		n= 7		n= 40		n= 61		n= 965			
Situação Profissional												
Não empregado*	16,8	9,9	11,4	10,1	29,0	7,1	22,1	5,0	32,4	1,4	6,2	0,1811
Desempenho Escolar												
Continua estudando	25,3	11,5	11,5	10,1	18,8	6,4	16,7	4,8	16,6	1,1		
Não terminou último curso	54,3	13,2	46,9	15,7	25,2	7,1	16,9	4,8	22,1	1,2		
Uso de Serviços de Saúde**												
Serviços médicos gerais	53,9	13,2	43,5	15,6	35,8	7,9	23,8	5,5	25,0	1,3	9,9	0,0423
Serviços de saúde mental	24,4	11,4	35,0	15,0	13,4	5,6	3,9	2,5	5,1	0,7	29,5	<0,0001
Quaisquer serviços de saúde	58,1	13,1	55,5	15,7	41,3	8,1	27,7	5,7	27,5	1,3	13,1	0,0106
Significância Clínica***												
Internação	8,4	7,3	-		-						90,1	<0,0001
Consulta	13,7	9,1	88,5	10,1	71,0	7,5					771,7	<0,0001
Tomou medicação	8,1	7,2	30,0	14,4	44,8	8,2					427,3	<0,0001
Interferência na vida	33,2	12,5	44,5	15,7	56,9	8,1					540,6	<0,0001
Total	45,8	12,8	88,5	10,1	100,0	-					987,6	<0,0001
Risco de Suicídio												
Idéias de morte	92,2	7,1	100,0	-	61,1	8,0	68,8	5,9	17,8	1,2	184,1	<0,0001
Idéias de suicídio	41,2	13,0	35,6	15,1	11,0	5,1	15,3	4,6	3,9	0,7	69,5	<0,0001
Tentativas de suicídio	20,8	10,2	32,0	14,7	1,8	2,2	7,4	3,3	1,1	0,4	83,0	<0,0001
											105,5	<0,0001

NOTA: g.l. = 4, exceto para desempenho escolar: g.l. = 8; *sujeitos que continuavam estudando foram excluídos; **por quaisquer problemas

5.1.3.2. Utilização de Serviços

Neste item computou-se o uso de serviços médicos gerais, de saúde mental e de quaisquer serviços de saúde **por quaisquer motivos no último mês** (Tabela 14). O uso de serviços médicos por qualquer razão foi crescente em função da gravidade, pois 54 % dos BP I, 43 % dos BP II, um terço (35,8 %) dos sujeitos do grupo HSS e um quarto do grupo SM e dos controles procurou auxílio médico (Tabela 14). Diferenças significativas entre os grupos foram esclarecidas pelo cálculo das *odds-ratios* (OR) ponderadas, tomando por referência o grupo controle. Os bipolares tipo I exibiram diferenças significativas nos 3 itens avaliados, os da categoria sintomas maníacos nenhuma, e os BP II e HSS somente na procura por atendimento psicológico e por quaisquer serviços de saúde mental (Tabela 15). Portanto, somente os BP I procuraram significativamente mais serviços médicos gerais no mês anterior, evidenciado pela OR de 3,2 (IC 95%:1,1-9,3) (Tabela 15).

Tabela 15 - Odds ratios ponderados, controlados por sexo e idade de uso de serviços e risco de suicídio nos grupos do espectro bipolar, originados do CIDI/ DSMIII-R. Dados do estudo EAC-IPq São Paulo. Grupo de referência: Controles não-afetivos

GRUPOS DO ESPECTRO BIPOLAR	Bipolar I			Bipolar II			Hipomania Subsindrômica			Sintomas Maníacos		
	n= 14			n= 7			n=40			n=61		
Uso de Serviços de Saúde												
Serviços médicos gerais	3,2	1,1-9,3	<0,05	2,9	0,8-10,7	*	2,0	1,0-4,0	0,06	1,0	0,5-1,9	*
Serviços de saúde mental	4,8	1,3-17,0	<0,05	11,3	2,9-43,4	<0,0005	2,7	1,0-7,4	<0,05	0,7	0,2-2,3	*
Quaisquer serviços de saúde	3,3	1,1-9,5	<0,05	4,1	1,1-14,5	<0,05	2,1	1,1-4,2	<0,05	1,1	0,6-1,9	*
Risco de Suicídio												
Idéias de morte	48,0	6,9-335,3	<0,001	**	**		7,8	3,9-15,5	<0,0001	10,4	5,8-18,5	<0,0001
Idéias de suicídio	14,0	4,5-43,2	<0,0001	15,7	4,1-60,5	<0,0001	3,0	1,0-8,9	<0,05	4,2	1,9-9,1	<0,0005
Tentativas de suicídio	22,7	5,3-96,5	<0,001	41,0	9,5-177,8	<0,0001	1,6	0,1-19,0	*	6,8	2,2-21,3	0,001

NOTA: *não significativo; ** presente em todos

Apenas um quarto (24,4 %) dos BP I, comparado com 35 % dos BP II e 13,4 % dos HSS tiveram atendimento psicológico no mês anterior. A procura por serviços psicológicos foi mínima em indivíduos dos grupos controle e SM, ao redor de 5 %, comparável à da amostra do EAC-IPq sem transtornos mentais (Andrade et al., 2002). O risco dos 3 primeiros grupos procurarem consulta em saúde mental foi significativo, 4,8 vezes maior em BP I (IC 95%:1,3-17,0), 11,3 vezes superior em BP II (IC 95%:(IC 95%:2,9-43,4) e 2,7 maior nos hipomaníacos subsindrômicos (HSS) (IC 95%:1,0-7,4) (Tabela 15). Averiguou-se diferenças entre estes grupos, calculando-se as OR tomando como referência o grupo SM, menos sintomático: bipolares tipo I e II ainda mantiveram risco significativo de atendimento em serviços de saúde mental, com OR de 7,1 em BP I (IC 95%:1,2-42,5) e de 16,7 em BP II (IC 95%:2,6-117,0)(TABELA 5).

Mais de metade dos BP I (58,1 %) e II (55,5 %), 41,3 % dos HSS e iguais proporções de SM (25,7 %) e controles não-afetivos (25,5 %) procuraram qualquer tipo de serviços de saúde no mês anterior (Tabela 14). Neste caso novamente os 3 primeiros grupos tiveram chance significativamente maior que controles de buscar ajuda: OR de BP I era 3,3 (IC 95%:1,1-9,5), dos BP II 4,1 (IC 95%:1,1-14,5) e do grupo HSS 2,1 (IC 95%:1,1-4,2) (Tabela 15). Comparando estes subtipos aos do grupo SM para o cálculo das OR, não houve mais diferenças significativas, apenas uma tendência neste sentido ($p=0,06$), para os grupos BP I (OR 3,1) e BP II (OR 3,8) (Tabela 16).

5.1.3.3. Significância Clínica

Por definição, somente os grupos BPI, BPII e HSS tiveram a significância clínica avaliada, medida pelo impacto **dos sintomas maníacos ao longo da vida** (TABELA 3). Ainda devido à definição, 100 % das pessoas do grupo HSS relataram algum tipo de consequência atribuída aos sintomas maníacos. Todas as medidas foram significativamente diferentes entre os grupos BP I, BP II e HSS (Tabela 14).

Chama atenção que quanto mais grave a categoria diagnóstica, menor a taxa de significância clínica: BPI (45,8 %) < BPII (88,5 %) < HSS (100 %) (Tabela 14). Houve apenas um caso de internação no grupo BP I, cujos sujeitos foram os que menos consultas tiveram (13,7 %) devido aos sintomas maníacos, menos medicamentos usaram (8,1 %) e somente um terço percebeu comprometimento na vida (33,2 %) em função dos sintomas maníacos. As frequências das medidas de significância clínica praticamente se igualaram nos grupos BP II e HSS, exceto o uso de medicação, por 44,8 % dos HSS e 30 % dos BP II (Tabela 14).

Portanto, apesar da maioria dos bipolares tipo II ter passado por consulta com profissional de saúde (88,5 %), apenas 30 % tomou medicação para tratamento do TAB alguma vez na vida, mesmo com consequências na vida devido aos sintomas em 44,5 % deles. Por fim, 71 % das pessoas do grupo HSS que consultaram profissional da saúde, 45 % tomaram alguma

medicação, e 57 % relataram conseqüências na vida, social ou profissionalmente, em função dos sintomas maníacos (Tabela 3).

5.1.3.4. Risco de Suicídio

Comparando com controles não afetivos, significativamente mais sujeitos das 4 categorias maníacas tiveram pensamentos de morte e/ou de suicídio e tentativas de suicídio, excetuando o grupo HSS, no qual a taxa de tentativas de suicídio (1,8 %) se igualou aos controles (1,1 %) (Tabela 14). Evidenciado a partir das OR ponderadas tomando por referência os controles não-afetivos, em bipolares tipo I, tipo II e no grupo SM, idéias de morte, idéias de suicídio e tentativas de suicídio ocorreram com risco significativamente maior (Tabela 15).

A grande maioria, se não todos (BP II = 100 %) sujeitos dos grupos do espectro bipolar apresentaram idéias de morte alguma vez na vida por um período de pelo menos duas semanas, inclusive 68,8 % dos sujeitos da categoria SM, comparados com 17,8 % dos controles (Tabela 14). Em todas as categorias do espectro bipolar as pessoas apresentaram significativamente mais idéias de morte e de suicídio (Tabela 15).

As idéias de morte foram relatadas 48 vezes a mais em BPI (IC 95 %:6,9-335,3), 7,8 vezes a mais no grupo HSS (IC 95 %:3,9-15,5) e 10,4 a mais nos sujeitos SM (IC 95 %:5,8-18,5) (Tabela 15). Não foi possível calcular o *odds-ratio* de BP II, porque todos referiram este sintoma. As idéias de suicídio também prevaleceram nas categorias mais graves, em 41,2 %

dos BP I, 35,6 % dos BP II, 11 % dos HSS e 15,3 % dos SM (Tabela 14). As respectivas OR atingiram 14 (IC 95 %:4,5-43,2), 15,7 (IC 95 %:4,1-60,5), 3 (IC 95 %:1,0-8,9) e 4,2 (IC 95 %:1,9-9,1) (Tabela 15).

Nos grupos BP I, BP II e SM o risco de suicídio foi superior à categoria HSS do espectro bipolar, e as tentativas de suicídio foram mais freqüentes em BP II (32 %) que em bipolares tipo I (20,8 %) e SM (7,4 %) (Tabela 14). Excetuando o grupo HSS, os 3 demais tiveram significativamente mais tentativas de suicídio, principalmente os BP I, com OR 22,7 (IC 95 %: 5,3-96,5) e os bipolares tipo II, com OR de 41 (IC 95 %: 9,5-177,8) (Tabela 15). Chama atenção o risco de suicídio elevado do grupo SM, o sindromicamente mais leve do espectro bipolar, com OR de 6,8 (IC 95 %: 2,2-21,3) das tentativas de suicídio (Tabela 15). Houve uma tendência do risco para idéias de morte e suicídio e tentativas de suicídio serem maiores nos grupos BP I e II quando comparados ao grupo SM; o grupo BP II teve 6 (IC 95 %:1,1-31,7) vezes mais chance de ter tentativas de suicídio ao longo da vida que o grupo SM (Tabela 16).

Resumindo, bipolares subsindrômicos foram mais jovens, assim como os bipolares tipo I, e houve mais conseqüências nos grupos do espectro bipolar, através de um gradiente de ruptura conjugal crescente com aumento da sintomatologia, mais uso de serviços médicos gerais pelos BP I, mais uso de serviços de saúde mental pelos dois grupos bipolares e mais procura por quaisquer serviços pelos bipolares I e II e hipomaníacos subsindrômicos. A busca de atendimento pelos sintomas maníacos diminui com a crescente

gravidade sintomatológica, sendo os BP I os que menos se tratam e menos percebem interferências na vida. Sujeitos HSS, por definição, tiveram mais consultas, se trataram mais e perceberam mais interferências na vida devido aos sintomas maníacos. Todos grupos tiveram mais risco de suicídio, entretanto, ele foi muito maior nos bipolares I e II. É importante a observação de que o grupo sindromicamente mais leve, sintomas maníacos (SM), sem se tratar ou se consultar ou mesmo se dar conta de interferências na vida, teve risco de suicídio superior aos HSS.

Tabela 16 - Odds ratios controlados por sexo e idade de uso de serviços e risco de suicídio nos grupos do espectro bipolar, originados do DSMIII-R e do CIDI. Dados do estudo ECA-Ipq São Paulo.**
Grupo referência: Sintomas Maníacos

Grupos do Espectro Bipolar		Bipolar I		Bipolar II			Hipomania		
		n = 14		n = 7			Subsindrômica n = 40		
Uso de Serviços de Saúde									
Serviços médicos gerais	3,2	0,9-10,7	0,06	2,9	0,7-12,0	*	1,9	0,8-4,9	*
Serviços de saúde mental	7,1	1,2-42,5	<0,05	16,7	2,6-107,0	<0,005	4,1	0,8-20,5	*
Quaisquer serviços de saúde	3,1	0,9-10,3	0,06	3,8	0,9-15,4	0,06	2,0	0,8-4,8	*
Risco de Suicídio									
Idéias de morte	4,6	0,6-34,5	*	presente em todos			0,7	0,3-1,8	*
Idéias de suicídio	3,3	0,9-12,1	0,06	3,7	0,8-16,6	0,08	0,7	0,2-2,5	*
Tentativas de suicídio	3,3	0,6-17,0	*	6,0	1,1-31,7	<0,05	0,2	0-3,1	*

NOTA: * não significativo;
 OR ponderados

5.1.4. Prevalência das Síndromes Depressivas nos Subgrupos do Espectro Bipolar

Na tabela 12 apresentamos as prevalências das síndromes depressivas na população geral do ECA-SP (depressão maior bipolar e distímia do DSMIII-R; depressão subsindrômica e sintomas depressivos do CIDI), cujas taxas distribuídas nos subtipos do espectro bipolar foram descritas na tabela 17. Estes subtipos depressivos haviam sido excluídos do grupo controle, por definição “não afetivo”.

Todos indivíduos dos grupos BPI (100%) e BPII (100%) e dois terços dos HSS (75%) e SM (72%) tiveram síndromes depressivas de gravidade variável ao longo da vida, evidenciando a presença de um espectro bipolar, não apenas maníaco (Tabela 17). Entretanto, considerando estritamente sujeitos que preencheram critérios do DSMIII-R para episódios de depressão e mania, e de depressão e hipomania ao longo da vida, respectivamente apenas 58,2 % do grupo BPI e 64,4% do BPII seriam diagnosticados como bipolares tipo I e SOE pelo DSMIII-R. De acordo com o DSMIII-R os demais sujeitos, considerados bipolares tipo I ou tipo II neste estudo, preencheram critérios para episódios maníacos ou hipomaníacos isoladamente (ou seja, não receberam diagnóstico de “transtorno do humor bipolar, episódio atual maníaco ou hipomaníaco”).

Tabela 17- Prevalência ponderada dos subtipos depressivos e de qualquer depressão (depressão + distímia) ao longo da vida nos 4 grupos do espectro bipolar, originados do CIDI/ DSMIIIR, e nos controles não-afetivos. Dados do EAC-IPQ São Paulo (%; e.p.)

Não classificados de Eixo II e Q das Funções (%, G.P.)												
GRUPOS DO ESPECTRO BIPOLAR	Bipolar I		Bipolar II		Hipomania Subsindrômica		Sintomas Maníacos		Controles Não-Afetivos		X ² *	p <
SUBTIPOS DEPRESSIVOS												
Depressão	58,2	13,1	64,4	15,1	43,0	8,1	19,5	5,1	-	-	437,7	0,0001
Distímia	26,7	11,7	41,6	15,5	6,5	4,1	9,7	3,8	-	-	218,9	0,0001
Qualquer Depressão	79,2	10,7	88,5	10,1	44,6	8,2	27,3	5,7	-	-	558,9	0,0001
Depressão Subsindrômica	20,8	10,7	-	-	25,9	7,2	29,8	5,9	-	-	277,6	0,0001
Síndrome Depressiva	-	-	11,5	10,1	4,7	3,5	14,7	4,5	-	-	129,8	0,0001

NOTA: e.p. = erro padrão; *g.l. = 4; - : não existem sujeitos

Tabela 18- Odds ratios controlados por sexo e idade dos subtipos depressivos, incluindo qualquer depressão (depressão + distímia), ao longo da vida nos grupos do espectro bipolar, originado do CIDI/ DSMIIIR. Grupo de referência: Sintomas. Maníacos. Dados do estudo EAC-IPq São Paulo**

GRUPOS DO ESPECTRO BIPOLAR	Bipolar I			Bipolar II			Síndrome Hipomaniaca		
SUBTIPOS DEPRESSIVOS									
Depressão	4,8	1,4-16,9	<0,05	10,1	2,2-47,1	<0,005	3,6	1,4-9,4	<0,05
Distímia	4,3	0,9-20,5	0,1	7,2	1,4-37,8	<0,05	0,6	0,1-3,2	*
Qualquer Depressão	9,3	2,3-38,8	<0,005	26,7	3,3-218,5	<0,005	2,4	1,0-6,0	0,06
Depressão Subsindrômica	-	-	-	-	-	-	1,3	0,4-3,9	*
Síndrome Depressiva	-	-	-	-	-	-	0,3	0,0-1,6	*

NOTA: *não significativo; **ponderados; - : não existem sujeitos

A presença da distímia elevou em 20 % a prevalência de “qualquer depressão” (distímia e depressão maior) nos subtipos maníacos BPI e BPII, mas praticamente não alterou a do grupo HSS (total de qualquer depressão: 44,6 %) e representou um terço a mais para os sujeitos com sintomas maníacos (total 27,3 %)(Tabela 17). Como 79,2 % a 88,5 % dos BPI e BPII, respectivamente, exibiam depressão e/ou distímia, a prevalência dos subtipos depressivos “depressão subsindrômica” e “sintomas depressivos” foi maior nas formas mais leves do espectro bipolar em estudo, alcançando 30,6 % e 44,5 %, respectivamente (Tabela 17).

A fim de esclarecer diferenças entre o perfil sintomatológico dos 4 subtipos do espectro bipolar, calcularam-se as OR tendo como referência o grupo SM, clinicamente mais leve (Tabela 18). Serão mencionadas apenas as diferenças estatisticamente significativas.

Referente à presença de síndromes depressivas em bipolares tipo I, houve maior risco para a presença de depressão (OR 4,8; IC 95%:1,4-16,9) e qualquer depressão (OR 9,3; IC 95%:2,3-38,8), mas não de distímia (Tabela 18). O grupo BP II apresentou OR maior de qualquer depressão, 26,7 (IC 95%:3,3-218,5), de depressão (OR 10,1; IC 95%:2,2-47,1) e de distímia (OR 7,2; IC 95%:1,4-37,8) (Tabela 18). Finalmente, o grupo HSS teve um risco 3,6 vezes maior (IC 95%:1,4-9,4) de depressão (Tabela 18). Não foi possível determinar as OR dos tipos depressivos subsindrômicos nos BP I e II, e não houve diferenças entre os hipomaníacos subsindrômicos e os sujeitos do grupo sintomas maníacos (Tabela 18).

O número médio e a mediana dos sintomas afetivos ao longo da vida ilustram os achados da associação dos subgrupos do espectro bipolar com as síndromes depressivas sindrômicas e subsindrômicas (Tabela 19). Os controles foram adequados, na medida em que praticamente inexistiam sintomas afetivos neste grupo. Os tipos subsindrômicos HSS e SM não se diferenciavam entre si quanto ao número de sintomas maníacos do CIDI durante a vida (mediana=3), mas pela presença de sintomas depressivos, de mediana 8 nos HSS e 6 nos SM (Tabela 19). O grupo BP II exibiu a maior taxa de sintomas depressivos (mediana=14) e maníacos (mediana=8), seguido pelo grupo BP I (medianas de 11 e 6, respectivamente).

Tabela 19- Número de sintomas depressivos e maníacos ao longo da vida nos grupos do espectro bipolar originados do CIDI/DSMIIIR. Dados do estudo EAC-IPq São Paulo.

Grupos do Espectro Bipolar		Bipolar I		Bipolar II		Hipomania Subsindrômica		Sintomas Maníacos		Controles Não-Afetivos	
		n = 14		n = 7		n = 40		n = 61		n=965	
Sintomas Depressivos											
	média (d.p.)	11,3	(3,7)	12,2	(4,4)	7,6	(3,5)	6,2	(3,5)	1,8	(2,1)
	mediana	11		14		8		6		1	
Sintomas Maníacos											
	média (d.p.)	6,8	(1,9)	7,1	(2,1)	3,8	(1,4)	3,4	(1,4)	0,6	(1,1)
	mediana	6		8		3		3		-	

d.p. = desvio padrão

5.1.5. Comorbidades

Excetuando-se o abuso de drogas, todas comorbidades estudadas foram significativamente mais freqüentes em pelo menos um dos grupos do espectro bipolar, comparando aos controles não afetivos (Tabela 20). Em alguns subgrupos maníacos a prevalência de determinados transtornos era nula: só havia sujeitos com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) nos BP II e transtorno do pânico e abuso de drogas nos grupos BP I e HSS (Tabela 20). Nos controles, caracterizados pela prevalência das respectivas comorbidades em forma “pura”, sem as síndromes afetivas, a ocorrência de transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada (TAG), TOC e transtorno somatoforme foi rara (máximo de 0,5 %), de bulimia e dependência a drogas em torno de 1,5 %, e de 2,5 % a 4,6 % nos demais (agorafobia, fobias, dependência a álcool e nicotina e abuso de drogas; a única exceção foi o abuso de álcool, presente em 8,2 % dos controles não-afetivos (Tabela 20). Em seguida descreveremos separadamente os tipos de transtornos e sua ocorrência nos grupos do espectro bipolar.

Tabela 20- Prevalência ponderada das comorbidades psiquiátricas e dos ataques de pânico ao longo da vida nos 4 grupos do espectro bipolar, originados do CIDI/ DSMIII-R, e nos controles não-afetivos. Dados do EAC-IPq São Paulo (n = 1.464) (%; erro-padrão)

GRUPOS DO ESPECTRO BIPOLAR	Bipolar I		Bipolar II		Hipomania Subsindrômica		Sintomas Maníacos		Controles Não-Afetivos		X ² *	p <
COMORBIDADES	n= 14		n= 7		n= 40		n= 61		n= 965			
Ataques de Pânico	25,3	11,5	23,1	13,3	13,4	5,8	13,5	4,4	3,3	0,6	42,1	0,0001
Transtorno de Pânico	12,6	8,8	-	-	11,1	5,2	-	-	0,5	0,2	59,9	0,0001
Agorafobia	12,6	8,8	11,5	10,1	10,4	5,0	10,0	3,8	3,1	0,6	16,5	0,0024
Fobia Social	29,5	12,1	53,1	15,7	4,6	3,4	6,8	3,7	2,8	0,6	93,4	0,0001
Fobia Simples	37,6	12,8	41,6	15,5	16,0	6,0	15,8	4,7	4,6	0,7	64,0	0,0001
TAG	14,1	9,2	35,6	15,1	10,3	5,0	5,6	2,9	0,5	0,2	117,3	0,0001
TOC	-	-	11,5	10,1	-	-	-	-	0,3	0,2	37,4	0,0001
Qualquer Transt. de Ansiedade	55,9	13,1	59,1	15,5	35,0	7,8	30,6	5,9	10,1	0,9	80,6	0,0001
Dependência ao Alcool	-	-	11,5	10,1	-	-	-	-	0,3	0,2	37,4	0,0001
Abuso de Alcool	55,9	13,1	59,1	15,5	35,0	7,8	30,6	5,9	10,1	0,9	80,6	0,0001
Dependência de Drogas	-	-	11,5	10,1	-	-	-	-	0,3	0,2	37,4	0,0001
Abuso de Drogas	55,9	13,1	59,1	15,5	35,0	7,8	30,6	5,9	10,1	0,9	80,6	0,0001
Dependência de Nicotina	-	-	11,5	10,1	-	-	-	-	0,3	0,2	37,4	0,0001
Qualquer Transt. assoc. a Subst.**	55,9	13,1	59,1	15,5	35,0	7,8	30,6	5,9	10,1	0,9	80,6	0,0001
Bulimia	20,8	10,7	12,0	10,2	11,3	5,2	5,3	2,8	1,5	0,4	42,3	0,0001
Transtorno Somatoforme	-	-	35,6	15,1	3,1	2,8	4,0	2,5	0,3	0,2	139,6	0,0001

NOTA: g.l. =4;

**qualquer Transtorno associado a Substâncias

TAG = Transtorno de Ansiedade Generalizada; TOC = Transtorno Obsessivo-compulsivo

- : não existem sujeitos

5.1.5.1. Transtornos Ansiosos

A ocorrência de quaisquer transtornos ansiosos foi observada em quase 60 % dos BP I e II, em um terço das pessoas dos grupos subsindrômicos e somente 10 % dos controles. O risco relativo ou *odds-ratio* (OR) de “qualquer transtorno ansioso” associar-se aos grupos do espectro bipolar tendo como referência os controles foi significativamente maior em todos eles, principalmente nos BP II (**OR 24,7**; IC 95%:6,2-97,8), mas também nos BP I (**OR 8,0**; IC 95%:2,5-44,4), HSS (**OR 5,9**; IC 95%:2,1-9,0) e SM (**OR 4,0**; IC 95%:2,1-7,4) (Tabela 21). Levando em conta o grupo sindromicamente mais leve (SM) para o cálculo das OR, entretanto, somente os bipolares tipo II mantiveram risco significativamente aumentado, 6,2 vezes maior (IC 95%:1,4-27,1) (Tabela 22).

O transtorno do pânico (TP) afetou 12,6 % dos sujeitos BP I, 11,1 % dos HSS e 0,5 % dos controles e não teve representante nos grupos BP II e SM (Tabela 20). Entretanto, em todos subgrupos bipolares houve significativamente mais ataques de pânico, principalmente nos BP I (25,3 %) e BP II (23,1), mas também em iguais proporções nos HSS (13,4 %) e SM (13,5 %) (Tabela 20). A agorafobia se distribuiu equitativamente em todos 4 grupos maníacos (prevalência ao longo da vida de 10 a 12,6 %)(Tabela 20). Considerando controles como grupo de referência, o TP ocorreu com chance 15,4 vezes maior em bipolares I (IC 95%:2,5-96,3) e 27,6 vezes a mais em hipomaníacos subsindrômicos (IC 95%:6,8-112,4); o risco de ataques de pânico foi significativamente maior em cada um dos 4 grupos, com OR

chegando a 7,9 (IC 95%:2,2-28,1) nos BP I, 10,7 em BP II (IC 95%:2,3-49,5), 4,6 (IC 95%:1,6-13,2) no tipo HSS e 4,4 (IC 95%:1,9-10,1) no SM; o risco da comorbidade com a agorafobia só apareceu aumentado nos grupos HSS e SM e foram 4,1 (IC 95%:1,0-9,7) e 3,4 vezes (IC 95%:1,3-8,6) mais freqüentes, respectivamente (Tabela 21). Desapareceram as diferenças significativas entre os grupos quando se calculou OR para ataques de pânico e agorafobia (Tabela 22).

Excetuando a fobia simples, igualmente comum nos grupos BP I (37,6 %) e BP II (41,6 %), os demais transtornos ansiosos (fobia social, TAG, TOC) foram mais prevalentes em BP II (53,1 %, 35,6 %; 11,5 %, respectivamente) que em BP I (29,5 %, 14,1 %; zero, respectivamente) e os subtipos mais leves ocuparam uma posição intermediária entre ambos e os controles (Tabela 20). Rara nos controles (0,5 %), a comorbidade com o TAG foi de 14,1 % em BP I, 35,6 % em BP II, 10,3 % em HSS e 5,6 % em sujeitos do grupo SM (Tabela 20). Ele foi o transtorno de maiores OR no espectro bipolar: 33,1 em BP I (IC 95%:5,5-198,8), 131,4 em BP II (IC 95%:25,9-667,4), 26,1 em HSS (IC 95%:6,3-107,4) e 13,1 em SM (IC 95%:3,1-54,9) (Tabela 21). Contudo, levando em conta o grupo SM, ao invés dos controles não-afetivos como referência, apenas os bipolares tipo II mantiveram risco significativamente maior, com OR de 10,1 (IC 95%:1,8-57,1) (Tabela 22).

O TOC ocorreu exclusivamente em 11,5 % dos BP II e 0,3 % dos controles (Tabela 20). Portanto, só foi possível calcular a OR deste grupo, significativamente maior que em controles, de 81,6 (IC 95%:6,7-994,7)

(Tabela 21). Ao contrário da fobia simples, com maior risco de ocorrência nos 4 tipos maníacos (BPI: 8,3; BP II: 27,8; HSS: 4,4; SM: 3,7), os da fobia social foram significativamente maiores nos 2 grupos mais graves: nos BP I alcançaram 10,1 (IC 95%:2,9-35,0) e nos BP II 54,5 (IC 95%:13,9-213,1) (Tabela 21). Levando em conta os SM, sindromicamente mais leves, as OR do grupo BP II mantiveram diferença estatisticamente significativa em relação à comorbidade com a fobia simples (OR 7,5; IC 95%:1,6-35,6) e a fobia social (OR 24,5; IC 95%:4,7-129,0); o risco de fobia social quase atingiu o nível de significância estatística nos bipolares tipo I: OR 4,6, com $p=0,1$ (IC 95%:1,0-21,5) (Tabela 22).

Em resumo, na comparação entre os 4 grupos maníacos, o BP II exibiu um risco significativamente maior com “quaisquer transtornos ansiosos”, fobias social e simples, e TAG; o transtorno de ansiedade generalizada praticamente só ocorreu nos 4 grupos. O grupo BP II também foi o único que apresentou TOC e nenhum sujeito com transtorno do pânico (Tabela 22). Ataques de pânico se agregaram aos 4 grupos bipolares (Tabelas 21 e 22).

Tabela 21 - Odds ratios controlados por idade e sexo das comorbidades psiquiátricas e dos ataques de pânico nos grupos do espectro bipolar, originados do CIDI/ DSMIII-R. Grupo de referência: Controles não-afetivos
Dados do estudo EAC-IPq São Paulo

GRUPOS DO ESPECTRO BIPOLAR	Bipolar I			Bipolar II			Hipomania Subsindrômica			Sintomas Maníacos		
COMORBIDADES	n = 14			n = 7			n = 40			n = 61		
Ataques de Pânico	7,9	2,2-28,1	<0,005	10,7	2,3-49,5	<0,005	4,6	(1,6-13,2)	<0,005	4,4	(1,9-10,1)	<0,0005
Transtorno de Pânico	15,4	2,5-96,3	<0,005	-	-	-	27,6	(6,8-112,4)	<0,0001	-	-	-
Agorafobia	3,0	0,6-15,4	*	6,2	0,8-47,4	*	4,1	(1,0-9,7)	<0,05	3,4	(1,3-8,6)	<0,05
Fobia Social	10,1	2,9-35,0	<0,0005	54,5	13,9-213,1	<0,0001	1,6	(0,2-4,6)	*	2,2	(0,7-6,5)	*
Fobia Simples	8,3	2,6-26,6	<0,0005	27,8	6,7-115,7	<0,0001	4,4	(1,3-8,8)	0,01	3,7	(1,7-8,1)	<0,005
TAG	33,1	5,5-198,8	0,0001	131,4	25,9-667,4	<0,0001	26,1	(6,3-107,4)	<0,0001	13,1	(3,1-54,9)	0,0005
TOC	-	-	-	81,6	6,7-994,7	<0,001	-	-	-	-	-	-
Qualquer Transt. de Ansiedade	8,0	2,5-44,4	<0,0005	24,7	6,2-97,8	<0,0001	5,9	(2,1-9,0)	<0,0001	4,0	(2,1-7,4)	<0,0001
Dependência ao Álcool	28,7	9,0-92,1	<0,0001	3,5	0,5-25,9	*	3,2	(1,0-9,4)	<0,05	3,8	(1,6-9,1)	<0,005
Abuso de Álcool	4,7	1,2-17,7	<0,05	8,3	2,1-32,1	<0,005	3,4	(1,4-6,9)	<0,05	1,6	(0,7-3,6)	*
Dependência de Drogas	22,3	3,7-135,9	<0,001	74,6	15,4-361,4	<0,0001	1,9	(0,3-14,5)	*	4,2	(1,2-14,4)	<0,05
Abuso de Drogas	4,6	0,3-68,6	*	-	-	-	2,7	(0,7-10,5)	*	-	-	*
Dependência de Nicotina	13,4	4,1-43,3	<0,0001	4,4	0,8-23,5	*	4,5	(1,5-9,6)	<0,005	4,7	(2,2-10,0)	<0,0001
Qualquer Transt. assoc. a Subst.**	18,9	6,1-57,9	<0,0001	9,0	2,3-35,2	<0,005	4,3	(1,9-8,3)	<0,0005	2,5	(1,3-4,7)	<0,05
Bulimia	10,6	2,5-44,4	<0,005	16,0	1,9-135,2	<0,05	10,0	(2,5-24,9)	<0,0005	3,4	(0,9-12,1)	0,06
Transtorno Somatoforme	-	-	-	282,0	42,4-inf.	<0,0001	14,0	(1,0-62,2)	<0,05	17,2	(2,9-101,2)	<0,005

NOTA: TAG = Transtorno de Ansiedade Generalizada; TOC = Transtorno Obsessivo-compulsivo
 -: nenhum sujeito; *não significante; **Qualquer transtorno associado a substâncias

Tabela 22 - Odds ratios controlados por sexo e idade das comorbidades psiquiátricas e dos ataques de pânico nos grupos do espectro bipolar, originados do CIDI / DSMIII-R. Grupo de referência: Sintomas Maníacos
Dados do estudo EAC-IPq São Paulo

GRUPOS DO ESPECTRO BIPOLAR	Bipolar I			Bipolar II			Hipomania		
Comorbidades							Subsindrômica		
Ataques de Pânico	1,8	0,4-7,4	*	2,4	0,4-12,8	*	1	0,3-4,8	*
Transtorno de Pânico		—			—			—	
Agorafobia	0,9	0,1-5,4	*	1,8	0,2-16,2	*	1,2	0,3-4,8	*
Fobia Social	4,6	1,0-21,5	0,1	24,5	4,7-129,0	<0,0005	0,7	0,1-4,6	*
Fobia Simples	2,2	0,6-8,4	*	7,5	1,6-35,6	<0,05	1,2	0,4-3,8	*
TAG	2,5	0,4-16,4	*	10,1	1,8-57,1	<0,05	2,0	0,4-9,2	*
TOC		—			—			—	
Qualquer Transt. de Ansiedade	2,0	0,6-7,1	*	6,2	1,4-27,1	<0,05	1,5	0,6-3,7	*
Dependência ao Álcool	7,6	1,9-29,5	<0,005	0,9	0,1-7,8	*	0,8	0,2-3,2	*
Abuso de Álcool	2,9	0,6-13,2	*	5,2	1,1-24,1	<0,05	2,1	0,7-6,2	*
Dependência de Drogas	5,3	0,7-40,9	*	17,9	2,8-114,2	<0,005	0,5	0,0-4,0	*
Abuso de Drogas		—			—			—	
Dependência de Nicotina	2,8	0,4-16,4	*	0,9	0,2-5,5	*	1,0	0,3-2,9	*
Qualquer Transt. assoc. a Substâncias	7,6	2,2-26,6	<0,005	3,6	0,8-15,9	0,09	1,7	0,7-4,5	*
Bulimia	3,1	0,5-17,8	*	4,7	0,4-50,4	*	2,9	0,6-14,0	*
Transtorno Somatoforme		—		16,4	2,3-116,1	<0,05	0,8	0,1-7,9	*

NOTA: TAG = Transtorno de Ansiedade Generalizada; TOC = Transtorno Obsessivo-compulsivo; *não significativo

5.1.5.2. Transtornos Associados ao Uso de Substâncias

Os transtornos relacionados ao uso de substâncias se agregaram aos grupos bipolares tipo I e tipo II. O aumento da prevalência de “quaisquer transtornos associados a substâncias” foi proporcional à gravidade da sintomatologia maníaca: 62,3 % nos BPI, 56,1 % nos BPII, 39,4 % nos HSS e 26,5 % nos SM, comparando com 12,5 % nos controles (Tabela 20). As OR adotando os controles como grupo de comparação refletiram esta tendência: **18,9** em BPI (IC 95 %:6,1-57,9); **9,0** em BPII (IC 95 %:2,3-35,2); **4,3** em HSS (IC 95 %:1,9-8,3); e **2,5** em SM (IC 95 %:1,3-4,7) (Tabela 21). Entretanto, levando em conta o grupo de sintomas maníacos como referência, bipolares tipo I mantiveram risco significativamente maior de **7,6** (IC 95%:2,2-26,6), e as OR de bipolares II (3,6) alcançaram uma tendência à significância (IC 95%:0,8-15,9; $p=0,09$) (Tabela 22).

A dependência ao álcool foi muito mais prevalente nos BP I (41,2 %) que nos 3 grupos restantes, em torno de 11 % (Tabela 20). Atingiu 28,7 vezes mais os BP I (IC 95%:9,0-92,1) e em torno de 3,5 vezes mais os outros subtipos bipolares, mas sem diferença significativa nos BP II, em referência aos controles (Tabela 21). A comorbidade com o abuso de álcool foi maior nos BP II (44,5 %) em relação aos BP I (21,1 %) e HSS (25,2 %) (Tabela 20). Em ordem decrescente, traduziu-se em OR de 8,3 nos BP II (IC 95 %:2,1-32,1), 4,7 nos BP I (IC 95 %:1,2-17,7) e 3,4 nos HSS (IC 95 %:1,4-6,9), mas não atingiu significância no tipo SM (Tabela 21). O cálculo levando em conta este grupo manteve OR significativamente superior de

dependência ao álcool em bipolares tipo I (OR 7,6; IC 95%:1,9-29,5) e de abuso de álcool em bipolares tipo II (OR 5,2; IC 95%:1,1-24,1) (Tabela 21).

A dependência a drogas foi dos transtornos relacionados ao uso de substâncias o que mais se associou à sintomatologia maníaca, através da comorbidade com 12,6 % dos BP I, 44,5 % dos BP II, 5,9 % dos sujeitos do grupo sintomas maníacos, e apenas 3,2% dos HSS e 1,3 % dos controles (Tabela 20). Refletiu-se por OR significativos nos grupos BP I, BP II e SM, de respectivamente 22,3 (IC 95 %:3,7-135,9), 74,6 (IC 95 %:15,4-361,4) e 4,2 (IC 95 %:1,2-14,4) (Tabela 21).

Não havia sujeitos com abuso de drogas em bipolares II e no grupo sintomas maníacos (SM) e também não houve diferenças significativas em relação aos controles quanto aos bipolares I e HSS (Tabelas 20 e 21). A comorbidade com a dependência à nicotina, prevalente em 33,4 % dos BP I, 17,5 % dos BP II, 16,5 % dos HSS e 16,6 % dos SM, por outro lado, foi significativa em todos subtipos do espectro bipolar, menos nos BP II (OR 4,4; IC 95%:0,8-23,5) (Tabelas 20 e 21). Bipolares tipo I apresentaram o maior risco comparando com controles não-afetivos, com OR de 13,4 (IC 95%:4,1-43,3), seguidos pelos grupos HSS e SM, de OR 4,5 (IC 95%:1,5-9,6) e 4,7 (IC 95%:2,2-10,0), respectivamente (Tabela 21).

Ao considerar o grupo SM como referência, desapareceram as diferenças significativas de riscos para a comorbidade com a dependência nicotínica entre os subtipos maníacos; contudo, em relação à dependência de drogas os bipolares tipo II mantiveram chance 17,9 vezes maior de associação (IC 95%:2,8-114,2) (Tabela 22).

5.1.5.3. Bulimia e Transtorno Somatoforme

A bulimia e o transtorno somatoforme (TS) se correlacionaram com a sintomatologia maníaca, particularmente o TS, presente em 35,6 % dos bipolares II, 3,1 % dos HSS e 4 % dos SM, mas ausente nos BP tipo I (Tabela 20). Os 3 primeiros subgrupos tiveram significativamente mais chance que controles não-afetivos, de apresentarem comorbidade com o transtorno somatoforme, representada pelas OR de 282,0 em bipolares tipo II (IC 95%:42,4-infinito), 14,0 no grupo HSS (IC 95%:2,5-24,9) e 17,2 no SM (IC 95%:2,9-101,2) (Tabela 21). Considerando o grupo SM como referência para o cálculo das OR, bipolares II mantiveram risco significativamente maior de transtorno somatoforme, neste caso de 16,4 vezes (IC 95%:2,3-116,1) (Tabela 22).

A bulimia esteve associada a 20,8 % dos BP I, 12 % dos BP II, 11,3 % dos HSS e 5,3 % dos SM (Tabela 20). Considerando controles não-afetivos, as OR foram significativas nos 3 primeiros grupos e no tipo SM houve forte tendência à significância, expressa através da OR de 3,4 (IC 95%:0,9-12,1) com $p=0,06$ (Tabela 21). As OR dos demais ficaram em 10,6 nos BPI (IC 95%:2,5-44,4), 16,0 nos bipolares tipo II (IC 95%:1,9-135,2) e 10,0 nos HSS (IC 95%:2,5-24,9) (Tabela 21). Entretanto, não houve diferenças significativas entre o riscos de bulimia nesses subtipos ao se levar em conta o grupo de sintomas maníacos para calcular as OR (Tabela 22).

5.2. Classes Latentes

Foram testados até 6 modelos de classes latentes a partir dos sintomas afetivos do CIDI utilizados na análise. Através dos critérios AIC, BIC e *bootstrap*, testaram-se modelos sucessivos até que os de 3 e 4 classes melhor se adequaram aos dados. Escolheu-se o de 4 classes a partir da avaliação clínica dos perfis sintomatológicos nas classes latentes. O valor do p da inicialização paramétrica foi de 0,236 (e.p. 0,0134), apontando para a adequação do modelo de 4 classes. As soluções com 5 ou 6 classes foram descartadas por não serem as mais econômicas (Gráfico 1).

Gráfico 1 - AIC baseado no teste de verossimilhança (L2) para 6 classes na análise de classes latentes dos sintomas afetivos do CIDI. Amostra dos EAC-IPq

5.2.1. Prevalência e Características das Classes Latentes

As classes 1 a 4, denominadas *eutímicos*, *afetivos leves*, *bipolares*, e *deprimidos agitados* distribuíram-se pela amostragem em 49,1 % (N=702), 31,1 % (N=447), 10,7 % (N=150) e 9,0 % (N=136) de 1435 sujeitos da amostra total de 1.464 do estudo, respectivamente (Tabela 23). Em 29 dos sujeitos os dados estavam incompletos (ausência de escore em pelo menos um dos sintomas) e foram excluídos da análise.

Tabela 23 – Prevalência ponderada e não-ponderada das classes latentes geradas a partir dos sintomas afetivos do CIDI ao longo da vida. Dados do estudo EAC-IPq São Paulo (n= 1.464)

Classes*	Eutímicos		Afetivos Leves		Bipolares		Deprimidos Agitados	
N	702		447		150		136	
Prevalência (% , ep)	48,9	1,3	31,1	1,2	10,4	0,8	9,5	0,8
Prevalência ponderada (% , ep)	49,1	1,3	31,1	1,2	10,7	0,8	9,0	0,8

NOTA: e.p. = erro-padrão;

* 39 sujeitos não incluídos devido a dados incompletos

Dos sintomas utilizados como variáveis para a análise de classes latentes, *eutímicos* exibiam poucos (média de 0,8 sintomas depressivos e 0,2 maníacos), *afetivos leves* tinham em média 4,4 sintomas depressivos e 1,3 maníacos, *bipolares* uma média de 10 depressivos e 4,9 maníacos, e *deprimidos agitados* 8,7 e 0,9, respectivamente (Tabelas 24 e 25). Os nomes

foram adotados tendo em vista as principais características clínicas afetivas de cada classe, descritas no perfil sintomatológico depressivo (Tabela 25) e maníaco (Tabela 25). Na classe chamada de “eutímicos”, representada por 49,1 % da amostra ponderada do EAC-IPq, sintomas maníacos foram raros e as porcentagens de sintomas depressivos em geral menores que 10 % (Tabela 24 e 25). Somente humor depressivo (15 %), aumento de apetite/peso (11 %) e idéias de morte (12 %) foram mais prevalentes (Tabela 24). Nos gráficos 2 e 3 encontram-se as expressões gráficas das frequências dos sintomas depressivos (gráfico 2) e maníacos (gráfico 3).

Gráfico 2 - Distribuição gráfica dos sintomas depressivos do CIDI pela análise de classes latentes na amostra do EAC-IPq

Gráfico 3 - Distribuição gráfica dos sintomas maníacos do CIDI pela análise de classes latentes na amostra do EAC-IPq

Os sintomas que mais discriminaram uma classe da outra foram os sintomas “atípicos” aumento de apetite/peso e hipersônia nos bipolares e agitação psicomotora, que diferenciou afetivos leves de deprimidos agitados (Tabelas 24 e 25).

Tabela 24- Probabilidades condicionais dos sintomas depressivos do CIDI/DSMIIIR no modelo de 4 classes da análise de classes latentes. Dados do EAC-IPq São Paulo.

CLASSES		Eutímicos		Afetivos leves		Bipolares		Deprimidos Agitados	
Sintomas depressivos									
	média (d.p.)	0,8	0,9	4,4	1,7	10,0	2,8	8,7	2,1
	mediana	1		2		3		4	
Humor depressivo		0,15		0,63		0,83		0,78	
Cronicidade		0,01		0,11		0,31		0,27	
Cansaço		0,07		0,38		0,88		0,79	
Redução peso/apetite		0,08		0,31		0,47		0,55	
Aumento peso/apetite		0,11		0,32		0,76		0,33	
Dificuldade de . adormecer		0,09		0,28		0,70		0,94	
Insônia intermediária		0,02		0,08		0,49		0,74	
Insônia terminal		0,02		0,07		0,35		0,49	
Hipersônia		0,03		0,14		0,52		0,17	
Lentidão psicomotora		0,02		0,08		0,40		0,34	
Agitação psicomotora		0,01		0,06		0,46		0,27	
Redução do interesse		0,08		0,48		0,82		0,81	
Culpa		0,03		0,38		0,78		0,62	
Redução da concentração		0,06		0,40		0,91		0,70	
Idéias de morte		0,12		0,43		0,73		0,63	
Idéias de suicídio		0,01		0,14		0,29		0,18	
Tentativas suicídio		0		0,04		0,12		0,04	

Tabela 25- Probabilidades condicionais dos sintomas maníacos do CIDI/DSM-IV observados no modelo de 4 classes da análise de classes latentes. Dados ECA-IPq São Paulo

CLASSES	<i>Eutímicos</i>		<i>Afetivos</i>		<i>Bipolares</i>		<i>Deprimidos Agitados</i>	
	<i>Leves</i>							
Sintomas maníacos								
média (d.p.)	0,2	0,5	1,3	1,4	4,9	2,0	0,9	0,8
mediana	0		1		5		1	
Exaltação	0		0		0,03		0	
Irritabilidade	0,02		0,15		0,45		0,14	
Hiperatividade	0,01		0,08		0,29		0,04	
Agitação	0,02		0,09		0,55		0,25	
Aumento de gastos	0,03		0,11		0,31		0,03	
Aumento de sexo	0,02		0,12		0,48		0,04	
Pressão para falar	0,03		0,12		0,45		0,05	
Aceleração pensam.	0,01		0,11		0,65		0,04	
Grandiosidade	0,02		0,12		0,39		0,02	
Redução sono	0,03		0,17		0,52		0,13	
Distraibilidade	0,03		0,18		0,62		0,12	

5.2.1.1. Afetivos Leves

Esta classe foi a segunda maior (31 %) e caracterizou-se por humor depressivo em 63 % dos sujeitos, crônico em apenas 11 %, de acordo com a variável *distímia* (Tabela 24). Todos sintomas depressivos eram menos frequentes nos *afetivos leves* que em *bipolares* e *deprimidos agitados*. Os sintomas prevalentes em mais de um terço da amostra, em ordem decrescente, foram: diminuição do interesse (48 %), idéias de morte (43 %),

diminuição da concentração (40 %), cansaço (38 %) e idéias depressivas (38 %). Alterações de apetite/peso e insônia inicial estiveram presentes ao redor de 30 %, hipersônia e idéias de suicídio em 14 % e os demais não atingiram 10 %: lentidão (8 %) e agitação psicomotora (6 %), insônia intermediária (8 %) e terminal (7 %), e tentativas de suicídio (4 %) (Tabela 24).

Os sintomas maníacos distribuíram-se de maneira mais homogênea, exceto a euforia, ausente (Tabela 25). Apesar de menos freqüentes que na classe dos *bipolares*, a maioria dos sintomas maníacos superou em duas a 4 vezes os de *deprimidos agitados* (Tabela 25). Os mais prevalentes ficaram aquém dos 20 %: distraibilidade (18 %), redução da necessidade de sono (17 %) e irritabilidade (15 %). A maioria dos sintomas maníacos situou-se ao redor de 11 % a 12 %, a saber aumento de gastos, aumento da sexualidade, pressão de discurso, aceleração dos pensamentos e grandiosidade; agitação, em 10 %, e hiperatividade, em 8 %, foram ainda menos comuns (Tabela 25).

5.2.1.2. Bipolares

Prevalente em 10,7 % da amostra do EAC-IPq, a classe denominada de *bipolares* foi a mais sintomática em ambos pólos do humor (Tabela 23). Mais de metade dos sintomas depressivos avaliados foram prevalentes em pelo menos 70 % dos sujeitos ao longo da vida, assim distribuídos em ordem decrescente: redução da concentração (91 %), cansaço (88 %), humor depressivo (83 %), redução do interesse (82 %), idéias depressivas (78 %),

aumento de apetite/peso (76 %), idéias de morte (73 %) e insônia inicial (70 %) (Tabela 24). Ao redor de metade dos sujeitos desta classe tiveram hipersônia (52 %) e insônia intermediária (49 %), redução de apetite/peso (47 %), agitação psicomotora (46 %) e em menor proporção lentidão psicomotora (40 %). Cerca de 30 % tiveram humor cronicamente deprimido ao longo da vida e ideação suicida, concretizada por tentativas de suicídio em 12 % desta classe (Tabela 24). Sintomas associados com depressão atípica, como aumento de apetite/peso e hipersônia foram duas e meia a três vezes mais freqüentes nos *bipolares* que em deprimidos agitados (Tabela 24). Lentidão, e principalmente agitação psicomotoras, também foram mais prevalentes nos *bipolares*.

Os *bipolares* foram os únicos com humor eufórico, sintoma maníaco raro, em 3 % desta classe (Tabela 25). Sintomas presentes em pelo menos metade dos sujeitos foram: aceleração de pensamentos (65 %), distraibilidade (62 %), agitação psicomotora (55 %) e redução da necessidade de sono (52 %). Quase metade apresentou aumento da sexualidade (48 %), irritação (45 %) e pressão de discurso (45 %). A grandiosidade delirante afetou 39 % destes *bipolares* e cerca de 30 % evidenciaram hiperatividade e aumento de gastos (Tabela 25).

5.2.1.3. Deprimidos Agitados

A classe de *deprimidos agitados* representou 9 % da amostra deste estudo (Tabela 23). Apesar da elevada prevalência dos sintomas

depressivos, a distribuição deles diferenciou-se da classe dos *bipolares*: comparados com eles, os *deprimidos agitados* apresentaram mais redução de apetite/peso, e insônias inicial, intermediária e terminal (Tabela 24). Em relação aos *afetivos leves*, contudo, foram muito mais sintomáticos; igualaram-se apenas nas prevalências de hipersônia e aumento de apetite/peso. Acima ou igual a 70 % foram relatados, em ordem decrescente: insônia inicial (94 %), perda de interesse (81 %), cansaço (79 %), humor depressivo (78 %), insônia intermediária (74 %) e diminuição da concentração (70 %) (Tabela 25). Em torno de metade teve redução de apetite/peso (55 %) e insônia terminal (49 %) e ao redor de dois terços, idéias depressivas (62 %) e de morte (63 %). Lentidão (34 %) e agitação psicomotora (27 %) e aumento de apetite/peso (33 %) afetaram apenas cerca de 30 % dos *deprimidos agitados*. O humor depressivo crônico atingiu 27 % da classe e idéias de suicídio ocorreram em 18 %, resultando em 4 % de tentativas de suicídio (Tabela 24).

O sintoma maníaco mais freqüente foi a agitação psicomotora, cuja prevalência em 25 % justificou o nome da classe (Tabela 25). Sua freqüência se equiparou ao do sintoma depressivo agitação psicomotora (27 %). Os 3 sintomas mais prevalentes foram irritabilidade, em 14 % da classe, diminuição da necessidade de sono, em 13 % e distraibilidade, em 12 % dos *deprimidos agitados*, os demais sintomas maníacos eram raros. Comparando com os *afetivos leves*, as taxas de irritabilidade se assemelharam, mas a agitação foi duas vezes e meia mais prevalente nos *deprimidos agitados* (Tabela 25).

5.2.2. Características Demográficas

Houve diferenças significantes na distribuição dos sexos entre as classes, traduzida pela preponderância de mulheres na classe de *deprimidos agitados* (2,5 para cada homem) e igual distribuição na de *eutímicos* (homem/mulher::1/ 1,1); ela se manteve semelhante entre *afetivos leves* (1/ 1,6) e *bipolares* (1/ 1,3) (Tabela 26).

A idade média nas classes de *eutímicos*, *afetivos leves* e *deprimidos agitados* foi superior a 41 anos; *bipolares* eram significativamente mais novos, com 38,1 anos em média. Sujeitos das 3 classes sintomáticas (*afetivos leves*: 12,9 anos; *bipolares*: 13,7 anos; *deprimidos agitados*: 13,6 anos) completaram significativamente mais anos de estudo que *eutímicos* (12,1 anos) (Tabela 26).

Tabela 26 - Características demográficas ponderadas das 4 classes latentes dos sintomas afetivos do CIDI ao longo da vida. Dados do estudo EAC São Paulo (%; erro-padrão)

CLASSES		<i>Eutímicos</i>		Afetivos		Bipolares		Deprimidos		p	χ²*/F
Características demográficas				Leves				Agitados			
		N = 702		N = 447		N = 150		N = 136			
Gênero										0,0002	20,0
Masculino (% , e.p.)	47,1	1,9	38,3	2,3	42,9	4,0	28,4	4,0			
Feminino (% , e.p.)	52,9	1,9	61,7	2,3	57,1	4,0	71,6	4,0			
Idade (média, DP)	42,7	18,2	41,7	16,4	38,1**	13,5	45,1	14,4	0,0031	4,7	
Educação - anos completados	12,1	5,8	12,9 [#]	5,6	13,7 ^{##}	5,2	13,6 ^{###}	5,5	0,0014	5,2	
(média, DP)											
Estado Civil									0,0138	20,7	
Casado (% , e.p.)	46,1	1,9	44,9	2,4	34,0	3,8	49,1	4,4			
Viúvo (% , e.p.)	6,5	0,9	7,0	1,2	3,0	1,4	8,5	2,4			
Separado/Divorciado (% , e.p.)	13,3	1,2	11,8	1,5	18,5	1,5	15,3	3,2			
Nunca casou (% , e.p.)	36,1	1,8	36,3	2,3	44,5	4,0	27,1	3,9			

NOTA: e.p. = erro-padrão; DP: desvio padrão; *g.l.=3

**p=0,0019; g.l.=1; F=9,65

Afetivos Leves[#]: p=0,0197; DF=1; F=5,4; Bipolares^{##}: p=0,0024; g.l.=1; F=9,25; Deprimidos Agitados^{###}: p=0,0062; g.l.=1; F=7,52

Com relação ao estado civil também havia diferenças significantes entre as classes (Tabela 26). Nos *bipolares* havia menos casados (34 %) e viúvos (3 %), contudo mais indivíduos separados/divorciados (18,4 %) e que nunca casaram (44,5 %) que nas demais classes. A idade média mais baixa poderia ser um fator de confusão, entretanto. Apesar de significativamente mais jovens, tiveram a mesma frequência de separados/divorciados que os *deprimidos agitados* (15,3 %). Esta classe teve a menor taxa de indivíduos que nunca casaram, 27,1 %, comparada à de 36 % em *afetivos leves* e *eutímicos*. Os *afetivos leves* praticamente não se diferenciaram dos *eutímicos* e tiveram a menor frequência de separados/divorciados (11,6 %) (Tabela 26).

5.2.3. Condições de Trabalho e Desempenho Escolar

As 4 classes latentes não se diferenciaram na taxa de desemprego: 30,6 % dos sujeitos *eutímicos*, 36,4 % de *afetivos leves*, 29,5 % de *bipolares* e 28,5 % de *deprimidos agitados* estavam sem emprego, desconsiderando aqueles que continuavam estudando (Tabela 28).

Tabela 27 - Consequências, uso de serviços e risco de suicídio nas 4 classes latentes geradas a partir dos sintomas afetivos do CIDI ao longo da vida. Dados ponderados do estudo do EAC São Paulo

CLASSES Consequências	Eutímicos		Afetivos Leves		Bipolares		Deprimidos Agitados		p	χ^2 *
	N = 702		N = 447		N = 150		N = 136			
Condições de Trabalho										
Não empregado**	30,6	1,7	36,4	2,3	29,5	3,7	28,5	4,0	0,1236	5,8
Desempenho Escolar									0,0011	22,2
continua estudando	17,5	1,4	13,6	1,6	19,7	3,2	11,5	2,8		
não terminou último curso	21,9	1,6	24,8	2,0	29,3	3,7	12,8	2,9		
Uso de Serviços de Saúde***										
Serviços médicos gerais	23,4	1,3	30,1	2,2	42,2	4,0	39,7	4,3	<0.0001	31,3
Serviços de saúde mental	4,3	0,8	7,2	1,2	17,4	3,1	15,80	3,2	<0.0001	43,9
Quaisquer serviços de saúde	25,4	1,6	33,3	2,2	48,7	4,0	45,4	4,4	<0.0001	44,7
Significância Clínica‡										
Internação	—		—		0,8	0,7	—		0,0190	10,0
Consulta	—		1,90	0,60	15,50	2,90	2,80	1,40	<0.0001	124,8
Tomou medicação	—		0,8	0,4	8,8	2,3	2,8	1,4	<0.0001	71,1
Interferência na vida	0,1	0,1	1,3	0,5	12,9	2,7	0,9	0,8	<0.0001	113,0
TOTAL	0,1	0,1	2,6	0,7	20,4	3,2	2,8	1,4		163,9
Risco de suicídio										
Idéias de morte	10,9	1,2	44,8	2,4	72,6	3,6	62,4	4,2	<0.0001	142,2
Idéias de suicídio	0,6	0,3	13,3	1,6	29,5	3,7	17,2	3,3	<0.0001	46,8
Tentativas de suicídio	—		4,0	0,9	12,8	2,7	4,2	1,8	<0.0001	62,5

NOTA: *g.l. = 3, exceto para desempenho escolar: g.l. = 6; **sujeitos que continuavam estudando foram excluídos;

***qualquer serviço de saúde no último mês; ‡somente devida a sintomatologia maníaca ao longo da vida

No item desempenho escolar avaliou-se a continuidade dos estudos e a frequência de abandono do último curso (Tabela 27). Os grupos se assemelharam nas frequências de continuação dos estudos, mas *afetivos leves* e *bipolares* abandonaram o último curso numa porcentagem pelo menos duas vezes maior que os *deprimidos agitados*. Os *bipolares* exibiram as maiores taxas em ambos fatores, pois quase 20 % ainda estudavam; dos que haviam parado de estudar, 29,3 % abandonaram o último curso. Apenas 11,5 % dos *deprimidos agitados* continuavam estudando e tiveram a menor frequência de abandono: 12,8 %. *Afetivos leves* e *eutímicos* apresentaram taxas semelhantes de continuação e abandono dos estudos (Tabela 27).

5.2.4. Uso de Serviços

O uso de serviços de saúde referiu-se à procura de tratamento **por quaisquer motivos, independente da psicopatologia** em estudo, no mês anterior à entrevista (Tabela 27). Indivíduos das duas classes mais sintomáticas utilizaram mais serviços médicos gerais (*bipolares*: 42,2 %; *deprimidos agitados*: 39,7 %), de saúde mental (*bipolares*: 17,4 %; *deprimidos agitados*: 15,8 %) e quaisquer serviços de saúde (*bipolares*: 48,7 %; *deprimidos agitados*: 45,4 %), que *eutímicos* (respectivamente 23,4 %, 4,3 %, 25,4 %) e *afetivos leves* (respectivamente 30,1 %, 7,2 %, 33,3 %), e estas diferenças foram significativas nos 3 itens investigados. *Afetivos leves* ocuparam uma posição intermediária entre *bipolares* e *deprimidos agitados*

de um lado e *eutímicos* de outro, indicando maior procura por auxílio à medida que se agravava a sintomatologia (Tabela 27).

Levando em conta o cálculo dos OR, entretanto, as 3 classes sintomáticas utilizaram significativamente mais todos serviços de saúde, médicos gerais e de saúde mental, na comparação com os *eutímicos* (Tabela 28). Os *afetivos leves* tinham chance 30 % maior de buscar serviços médicos gerais (OR 1,3; IC 95%:1,1-1,8) e 70 % maior de passar por atendimento em saúde mental (OR 1,7; IC 95%:1,0-2,8), totalizando 40 % a mais de procura por quaisquer serviços, (OR 1,4; IC 95%:1,1-1,8) que sujeitos da classe dos *eutímicos*. Ambas classes mais graves, contudo, exibiram risco acima de 4 vezes maior de procurar auxílio psicológico: OR 4,4 em *bipolares* (IC 95%:2,5-7,6) e 4,3 em *deprimidos agitados* (IC 95%:2,3-7,8). Os OR de busca por tratamento médico alcançaram, respectivamente, 2,6 (IC 95%:1,7-3,7) e 1,9 (IC 95%:1,2-2,8) (Tabela 28).

Tabela 28 - Odds ratios ponderados, controlados por sexo e idade de uso de serviços e risco de suicídio nas 4 classes latentes dos sintomas afetivos do CIDI. Dados do estudo EAC-IPQ São Paulo. Classe de referência: Eutímicos

CLASSES	Afetivos Leves			Bipolares			Deprimidos Agitados		
	N = 447			N = 150			N = 136		
Uso de serviços de saúde									
Serviços médicos gerais	1,3	1,1-1,8	<0.05	2,6	1,7-3,7	<0.0001	1,9	1,2-2,8	<0.005
Serviços de saúde mental	1,7	1,0-2,8	<0.05	4,4	2,5-7,6	<0.0001	4,3	2,3-7,8	<0.0001
Quaisquer serviços de saúde	1,4	1,1-1,8	<0.05	2,9	2,0-4,1	<0.0001	2,2	1,5-3,2	<0.0001
Risco de suicídio									
Idéias de morte	6,5	4,8-8,8	<0.0001	21,9	14,2-33,6	<0.0001	12,9	8,4-19,8	<0.0001
Idéias de suicídio	26,9	9,6-75,3	<0.0001	72,2	25,2-206,3	<0.0001	37,3	12,5-111,4	<0.0001
Tentativas de suicídio		—			—			—	

Diferenças das 3 classes entre si puderam ser esclarecidas pelo cálculo dos OR tendo os *afetivos leves* como classe de referência: *deprimidos agitados* e *afetivos leves* não se diferenciaram de maneira significativa na procura por serviços médicos gerais; somente os *bipolares* mantiveram risco 90 % maior de necessitar auxílio médico geral (OR 1,9; IC 95%:1,3-2,8) (Tabela 29). Entretanto, a procura por serviços de saúde mental e por quaisquer serviços foi superior nas duas classes mais sintomáticas, comparando com os *afetivos leves*. Estes, por sua vez, tiveram o mesmo risco dos *deprimidos agitados* de necessitar auxílio médico (Tabela 29).

Tabela 29 - Odds ratios controlados por sexo e idade de uso de serviços e risco de suicídio nas 4 classes latentes dos sintomas afetivos do CIDI ao longo da vida. Dados do estudo EAC-IPq São Paulo. Classe de referência: Afetivos Leves

CLASSES	Bipolares			Deprimidos Agitados		
	N = 150			N = 136		
Uso de serviços de saúde						
Serviços médicos gerais	1,9	1,3-2,8	<0,005	1,4	0,9-2,1	*
Serviços de saúde mental	2,6	1,5-4,5	<0,005	2,5	1,4-4,6	<0,005
Quaisquer serviços de saúde	2,0	1,4-3,0	<0,005	1,5	1,0-2,3	<0,05
Risco de suicídio						
Idéias de morte	3,4	2,2-5,0	<0.0001	2,0	1,3-3,0	<0,005
Idéias de suicídio	2,7	1,7-4,2	<0.0001	1,4	0,8-2,4	*
Tentativas de suicídio	3,8	1,9-7,6	0.0001	1,0	0,4-2,6	*

NOTA: *não significativo

5.2.5. Significância Clínica

Este item aplica-se exclusivamente a consequências da **sintomatologia maníaca ao longo da vida**, avaliadas através de necessidade de internação, consulta a profissional da saúde, uso de medicamentos devido aos sintomas e comprometimento social e profissional na vida. Em todos aspectos os *bipolares* exibiram taxas significativamente maiores (Tabela 27). Um total de 20,4 % dos sujeitos da classe dos *bipolares*, 2,6 % dos *afetivos leves* e igual porcentagem (2,8 %) dos *deprimidos agitados* tiveram algum tipo de consequência devido aos sintomas maníacos. Estes últimos diferenciaram-se nos aspectos consulta e uso de medicamentos: 1,9 % dos *afetivos leves* consultou profissional de saúde, mas só 0,8 % tomou algum remédio, ao passo que 2,8 % dos *deprimidos agitados* procurou auxílio e fez uso de medicação (2,8 %) (Tabela 27).

5.2.6. Risco de Suicídio

Investigou-se o risco de suicídio através das idéias de morte e suicídio e pelo comportamento, por tentativas de suicídio (Tabela 27). Houve diferenças significativas entre as classes nos 3 itens. A classe de *bipolares* exibiu a maior taxa de pensamentos de morte (72,6 %), seguida pelos *deprimidos agitados* (62,4 %), *afetivos leves* (44,8 %) e *eutímicos* (10,9 %). A diferença entre *afetivos leves* e *deprimidos agitados* desapareceu ao exame das taxas de idéias de suicídio (13,3 % e 17,2 %) e tentativas de

suicídio (4 % e 4,2 %), nas quais os *bipolares* exibiram a maior frequência, de 29,5 % e 12,8 %, respectivamente (Tabela 27).

As distinções entre as classes foram corroboradas pelos respectivos *odds-ratios*, levando em conta os *eutímicos* como classe de referência (Tabela 28). Nas 3 classes houve significativamente mais risco de suicídio examinado pelas idéias de morte e de suicídio. Indivíduos da classe de *afetivos leves* tiveram risco 6,5 vezes maior (IC 95%:4,8-8,8) de referir idéias de morte, *bipolares* 21,9 vezes a mais (IC 95%:14,2-33,6) e *deprimidos agitados* risco 12,9 vezes maior (IC 95%:8,4-19,8) (Tabela 28). Comparando com os *eutímicos*, a chance dos sujeitos nestas classes apresentarem ideação suicida foi superior ainda: OR 26,9 (IC 95%:9,6-75,3) em *afetivos leves*, OR 72,2 (IC 95%:25,2-206,3) em *bipolares* e em *deprimidos agitados* OR de 37,3 (12,5-111,4).

O cálculo das OR em relação aos *afetivos leves* possibilitou comparar as 3 classes entre si, inclusive com respeito às tentativas de suicídio, ausentes em *eutímicos* (Tabela 29). *Bipolares* (OR 3,4; IC 95%:2,2-5,0) e *deprimidos agitados* (OR 2,0; IC 95%:1,3-3,0) evidenciaram significativamente mais idéias de morte que *afetivos leves*. Nos aspectos mais graves, pensamentos e tentativas suicidas, somente os *bipolares* manifestaram OR significativamente maior: 2,7 vezes (IC 95%:1,7-4,2) e 3,8 vezes superior (IC 95%:1,9-7,6), respectivamente. *Afetivos leves* exibiram o mesmo risco de ideação suicida e tentativas de suicídio que *deprimidos agitados*, dos quais não se distinguiram de modo significante (Tabela 29).

Aparentemente a depressão era mais grave na classe dos *bipolares*, se considerarmos esses sintomas como um índice de gravidade.

5.2.7. Associação com Síndromes Depressivas e Grupos do Espectro Bipolar

As categorias depressivas distribuíram-se exclusivamente nas 3 classes sintomáticas. As classes de *bipolares* e *deprimidos agitados* tinham a mesma prevalência de depressão (51,4 % e 50,3 %), distímia (20,5 % e 18,9 %) e evidentemente de qualquer depressão (58 % e 56,8 %), presente em apenas 12,2 % dos *afetivos leves* (Tabela 30). Adicionando as categorias depressivas subsindrômicas, a presença de tipos depressivos foi observada em 85,6 % dos *bipolares*, 83,8 % dos *deprimidos agitados* e 46,5 % dos *afetivos leves*. Os subtipos depressão subsindrômica e sintomas depressivos foram mais prevalentes em *afetivos leves* (34,3 %) e distribuíram-se equitativamente nas duas classes mais sintomáticas, *bipolares* (27,6 %) e *deprimidos agitados* (27 %) (Tabela 30).

Tabela 30 - Prevalências ponderadas e erros-padrão dos subtipos depressivos e dos grupos do espectro bipolar, originados do CIDI/ DSMIII-R ao longo da vida, nas 4 classes latentes de sintomas depressivos e maníacos do CIDI. Dados do EAC-IPq São Paulo (% , erro-padrão)

CLASSES Comorbidades	Eutímicos		Afetivos Leves		Bipolares		Deprimidos Agitados		p	χ^2
	N = 702		N = 447		N = 150		N = 136			
Depressão	-		9,6	1,4	51,4	4,0	50,3	4,4	<0,0001	467,7
Distímia	-		2,3	0,8	20,5	3,3	18,9	3,4	<0,0001	176,6
Qualquer Depressão	-		12,2	1,5	58,0	4,0	56,8	4,4	<0,0001	523,3
Depressão Subsindrômica	0,2	0,2	18,9	1,9	16,5	3,0	15,8	3,2	<0,0001	136,1
Sintomas Depressivos	1,3	0,4	15,4	1,7	11,1	2,5	11,2	2,8	<0,0001	82,5
TOTAL	1,5		46,5		85,6		83,8			
Bipolar I	-		0,1	0,2	8,5	2,3	-		<0,0001	104,9
Bipolar II	-		-		5,8	1,9	-		<0,0001	24,6
Hipomania Subsindrômica	0,1	0,1	2,6	0,7	12,2	2,6	2,8	1,4	<0,0001	78,6
Sintomas Maníacos	0,2	0,2	7,8	1,3	12,2	2,6	4,0	1,7	<0,0001	66,0
TOTAL	0,3		10,4		38,7		6,8			

OR foram calculadas tendo como referência a classe menos sintomática, de *afetivos leves*, uma vez que na classe de *eutímicos* a prevalência da maioria dos subtipos depressivos e do espectro bipolar era nula (Tabelas 30 e 31). Não houve diferenças significativas entre as 3 classes nos *odds-ratios* de depressão subsindrômica e sintomas depressivos (Tabela 31). Depressão e distímia tiveram OR de, respectivamente, 10,4 (IC 95%:6,6-16,3) e 11,5 (IC 95%:5,6-23,4) nos *bipolares*, e de 9,2 (IC 95%:5,7-14,7) e 7,5 (IC 95%:3,7-15,4) em *deprimidos agitados*. O risco de distímia foi 4 vezes mais freqüente em *bipolares* que *deprimidos agitados* e o de qualquer depressão quase duas vezes maior em *bipolares* (OR 10,8; IC 95%:7,0-16,7) que nestes (OR 9,0; IC 95%:5,8-14,2) (Tabela 31).

Tabela 31 - Odds ratios controlados por sexo e idade dos subtipos depressivos, incluindo qualquer depressão (depressão+distímia DSM-III-R e do CIDI, no modelo de 4 classes latentes dos sintomas afetivos do CIDI. Dados do estudo ECA-Ipq São Paulo. Classe de referência: Afetivos Leves.

<i>Classes</i>	<i>Bipolares</i>			<i>Deprimidos Agitados</i>		
<i>Comorbidades</i>	N = 150			N = 136		
Depressão	10,4	(6,6-16,3)	<0.0001	9,2	(5,7-14,7)	<0.0001
Distímia	11,5	(5,6-23,4)	<0.0001	7,5	(3,7-15,4)	<0.0001
Qualquer Depressão	10,8	(7,0-16,7)	<0.0001	9	(5,8-14,2)	<0.0001
Depressão Subsindrômica	0,8	(0,5-1,3)	*	0,9	(0,5-1,5)	*
Sintomas Depressivos	0,7	(0,4-1,2)	*	0,7	(0,4-1,2)	*
BP I	76,5	(5,2- ∞)	<0,005	—		
BP II		—		—		
Hipomania Subsindrômica	4,9	(2,3-10,6)	<0.0001	1,2	(0,3-3,9)	*
Sintomas Maníacos	1,5	(0,8-2,7)	*	0,5	(0,2-1,4)	*

Da classe de *bipolares* 14,3 % pertenciam aos subgrupos do espectro bipolar, BP I (8,5 %) e BP II (5,8 %); BP II ocorreram somente nesta classe e apenas 0,1 % de BP I em *afetivos leves* (Tabela 30). Os subtipos mais leves do espectro bipolar, HSS e SM, se distribuíram nas 4 classes, se concentrando nas de *bipolares* e *afetivos leves*. As prevalências dos 4 grupos do espectro bipolar somadas alcançaram 38,7 % em *bipolares*, 10,5 % nos *afetivos leves* e 6,8 % em *deprimidos agitados* (Tabela 30). Os OR dos subtipos bipolares mais leves permitiu investigar diferenças entre as classes: em *bipolares* havia risco significativamente maior de HSS, mas não de SM, com OR 4,9 (IC 95%:2,3-10,6); não havia diferença entre *afetivos leves* e *deprimidos agitados*, a não ser por um risco 50 % menor de SM nestes últimos (Tabela 31).

5.2.8. Comorbidades

Comparando o perfil de comorbidades psiquiátricas e de ataques de pânico nas 4 classes latentes obtidas a partir da amostra do EAC-IPq, houve uma preponderância nas 3 classes sintomáticas, principalmente de transtornos ansiosos (incluindo ataques de pânico), bulimia e transtorno somatoforme; transtornos associados ao uso de substâncias prevaleceram na classe de *bipolares* (Tabela 32). Não houve diferença estatisticamente significativa da prevalência do abuso de drogas entre as classes, ao contrário das demais comorbidades e de ataques de pânico, avaliados neste estudo (Tabela 32). Sem exceção, as prevalências e os OR tendo como

referência a classe de *eutímicos* (Tabela 33) e de *afetivos leves* (Tabela 34) foram superiores na classe de *bipolares*. Em relação aos OR também mencionaremos apenas diferenças significativas.

Tabela 32 - Comorbidades psiquiátricas ponderadas e ataques de pânico ao longo da vida no modelo de 4 classes latentes de sintomas depressivos e maníacos do CIDI. Dados do EAC – IPq (n = 1.464) (%; erro -padrão)

CLASSES	Eutímicos		Afetivos Leves		Bipolares		Deprimidos Agitados		p	χ^2
COMORBIDADES	N = 702		N = 447		N = 150		N = 136			
Ataques de Pânico	1,3	0,4	7,2	1,2	18,1	3,1	9,6	2,6	<0,0001	76,0
Transtorno de Pânico	0,2	0,2	0,8	0,4	7,2	2,1	3,2	1,5	<0,0001	47,3
Agorafobia	2,7	0,6	6,4	1,2	10,7	2,5	7,6	2,3	<0,0001	21,4
Fobia Social	1,7	0,5	7,2	1,2	21,7	3,3	10,0	2,6	<0,0001	90,5
Fobia Simples	2,3	0,6	9,8	1,4	21,4	3,3	16,6	3,3	<0,0001	83,6
TAG	-		1,9	0,6	11,2	2,5	7,6	2,3	<0,0001	80,5
TOC	0,1	0,1	0,4	0,3	2,4	1,2	1,4	1,0	0,0028	14,1
Qualquer Transt. de Ansiedade	6,7	0,9	20,0	1,9	43,8	4,0	36,1	4,2	<0,0001	163,5
Dependência ao Álcool	1,8	0,5	1,7	0,6	22,9	3,4	6,1	2,1	<0,0001	144,0
Abuso de Álcool	8,6	1,1	11,9	1,5	16,5	3,0	5,6	2,0	0,0048	12,9
Dependência de Drogas	0,9	0,4	1,6	0,6	9,1	2,3	0,0		<0,0001	47,9
Abuso de Drogas	2,3	0,6	2,4	0,7	3,7	1,5	3,0	1,5	não signif.	1,2
Dependência de Nicotina	3,3	0,7	9,1	1,4	19,4	3,2	9,8	2,6	<0,0001	52,0
Qualquer Transt. assoc. a Substâncias	11,6	1,2	15,3	1,7	40,6	4,0	11,7	2,8	<0,0001	82,1
Bulimia	0,8	0,3	2,5	0,7	13,2	2,7	5,1	1,9	<0,0001	67,7
Transtorno Somatoforme	0,2	0,2	0,5	0,3	3,8	1,5	5,1	1,9	<0,0001	37,0

NOTA: TAG = Transtorno de Ansiedade Generalizada; TOC = Transtorno Obsessivo-compulsivo; g.l.=3

Tabela 33 - Odds ratios controlados por sexo e idade de comorbidades psiquiátricas ao longo da vida nas 4 classes latentes dos sintomas afetivos do CIDI. Dados do estudo ECA-IPq São Paulo.
Classe de referência: Eutímicos.

CLASSES COMORBIDADES	Afetivos Leves N = 447			Bipolares N = 150			Deprimidos Agitados N = 136		
Ataques de Pânico	5,7	2,7-12,1	<0,0001	16,6	7,6-36,4	<0,0001	7,6	3,1-18,4	<0,0001
Transtorno de Pânico	2,9	0,46-18,1	*	28,7	5,6-147,3	<0,0001	11,4	1,9-69,5	<0,01
Agorafobia	2,2	1,2-4,0	<0,01	4,0	2,0-8,1	<0,0001	2,4	1,1-5,5	<0,05
Fobia Social	4,4	2,2-8,7	<0,0001	15,2	7,6-30,4	<0,0001	6,5	2,9-14,7	<0,0001
Fobia Simples	4,3	2,4-7,7	<0,0001	10,9	5,8-20,6	<0,0001	7,7	3,9-15,4	<0,0001
TAG	—			—			—		
TOC	3,4	0,2-47,7	*	20,9	1,8-236,1	<0,05	12,6	0,9-177,1	0,06
Qualquer Transt. de Ansiedade	3,3	2,2-4,8	<0,0001	10,9	7,0-17,1	<0,0001	7,4	4,6-11,9	<0,0001
Dependência ao Álcool	1,0	0,4-2,4	*	16,6	8,4-32,7	<0,0001	4,6	1,8-11,6	<0,005
Abuso de Álcool	1,6	1,1-2,5	<0,05	2,2	1,3-3,7	<0,005	0,9	0,4-2,0	*
Dependência de Drogas	1,9	0,7-5,6	*	11,0	4,2-28,6	<0,0001			*
Abuso de Drogas	1,2	0,5-2,6	*	1,6	0,6-4,4	*	2,1	0,6-6,7	*
Dependência de Nicotina	3,0	1,8-5,1	<0,0001	7,7	4,3-13,9	<0,0001	3,2	1,6-6,6	<0,005
Qualquer Transt. assoc. a Substâncias	1,6	1,1-2,3	<0,05	6,2	4,1-9,6	<0,0001	1,5	0,8-2,8	*
Bulimia	2,8	1,0-7,9	<0,05	18,2	6,9-47,9	<0,0001	5,4	1,7-17,2	<0,005
Transtorno Somatoforme	2,6	0,3-24,6	*	27,6	3,8-200,1	<0,005	26,9	3,8-187,9	<0,001

NOTA: *não significativo; TAG = Transtorno de Ansiedade Generalizada; TOC = Transtorno Obsessivo-compulsivo

5.2.8.1. Transtornos Ansiosos

A prevalência da comorbidade com “quaisquer transtornos ansiosos” foi crescente em função da gravidade sintomatológica: 20 % em *afetivos leves*, 36,1 % em *deprimidos agitados* e 43,8 % na classe de *bipolares* (Tabela 32). De fato, calculando-se as *odds-ratios* utilizando como referência os *eutímicos*, *afetivos leves* tiveram risco 3,3 vezes maior de apresentar algum transtorno ansioso (IC 95%:2,2-4,8), *deprimidos agitados* 7,4 vezes maior (IC 95%:4,6-11,9) e *bipolares* 10,9 vezes superior (IC 95%:7,0-17,1) (Tabela 33).

Transtorno do pânico (inclusive ataques de pânico), TAG e TOC agregaram-se às classes com mais sintomas afetivos (Tabela 32). Na classe dos *eutímicos* não havia sujeitos com TAG, e transtorno do pânico (0,2 %) e TOC (0,1 %) eram raros (Tabela 32). A prevalência do TP em *bipolares* foi de 7,2 % e em *deprimidos agitados*, 3,2 %, com OR elevado de 28,7 (IC 95%:5,6-147,3) e 11,4 (IC 95%:1,9-69,5), respectivamente (Tabelas 32 e 33). Apesar da baixa freqüência do TOC em *bipolares* (2,4 %), pelo fato de ter sido raro em *eutímicos* as OR também foram altas (20,9; IC 95%:1,8-236,1), e quase atingiram significância estatística em 1,4 % dos *deprimidos agitados* (OR 12,6; IC 95%:0,9-177,1; $p=0,06$) (Tabela 32 e 33). *Eutímicos* e *afetivos leves* tiveram risco de TP e TOC estatisticamente semelhante e não foi possível calculá-lo para o TAG (Tabela 33). O TAG se associou especialmente às classes mais graves, afetando 7,6 % dos *deprimidos agitados* e 11,2 % dos *bipolares*, mas apenas 1,9 % dos *afetivos leves*

(Tabela 32). Considerando os *afetivos leves* como classe de referência, o risco de TAG foi 3,9 vezes maior em *deprimidos agitados* (IC 95%:1,5-10,1) e 6,6 vezes maior em *bipolares* (IC 95%:2,8-15,4) (Tabela 34). Ataques de pânico foram prevalentes nas 3 classes sintomáticas, *bipolares* (18,1 %), *deprimidos agitados* (9,6 %) e *afetivos leves* (7,2 %) (Tabela 32). Em relação aos *eutímicos*, o risco de ter algum ataque de pânico foi maior 16,6 vezes (IC 95%:7,6-36,4), 7,6 vezes (IC 95%:3,1-18,4) e 5,7 vezes (IC 95%:2,7-12,1), respectivamente para *bipolares*, *deprimidos agitados* e *afetivos leves* (Tabela 33). Levando em conta os *afetivos leves*, o risco de ataques de pânico não os diferenciou dos *deprimidos agitados*, mas ainda foi quase 3 vezes maior (OR 2,9) na classe dos *bipolares* (Tabela 34).

Tabela 34 - Odds ratios controlados por sexo e idade de comorbidades psiquiátricas ao longo da vida nas 4 classes latentes dos sintomas afetivos do CIDI. Dados do estudo ECA-IPq São Paulo. Classe de referência: Afetivos Leves

CLASSES Comorbidades	Bipolares			Deprimidos Agitados		
	N = 150			N = 136		
Ataques de Pânico	2,9	1,7-5,1	0,0001	1,2	0,3-3,9	*
Transtorno de Pânico	9,9	2,9-33,7	<0.0005	3,9	0,9-16,7	0,06
Agorafobia	1,8	0,9-3,5	0,07	1,1	0,5-2,4	*
Fobia Social	3,5	2,0-5,9	<0.0001	1,5	0,7-2,9	*
Fobia Simples	2,5	1,5-4,2	<0.0005	1,8	1,0-3,2	<0,05
TAG	6,6	2,8-15,4	<0.0001	3,9	1,5-10,1	<0,005
TOC	6,2	1,0-37,6	<0,05	3,7	0,5-29,8	*
Qualquer Transt. de Ansiedade	3,3	2,2-5,1	<0.0001	2,3	1,5-3,5	<0.0005
Dependência ao Álcool	17,0	7,5-38,8	<0.0001	4,7	1,7-13,3	<0,005
Abuso de Álcool	1,3	0,8-2,3	*	0,5	0,2-1,2	*
Dependência de Drogas	5,7	2,2-14,3	<0.0005		—	*
Abuso de Drogas	1,4	0,5-4,0	*	1,8	0,5-5,9	*
Dependência de Nicotina	2,5	1,5-4,3	0,0005	1	0,5-2,0	*
Qualquer Transt. assoc. a Substâncias	3,9	2,5-6,0	<0.0001	0,9	0,5-1,7	*
Bulimia	6,4	3,0-13,9	<0,0001	1,9	0,7-5,2	*
Transtorno Somatoforme	10,5	2,1-53,2	<0,005	10,3	2,1-50,0	<0,005

NOTA: *não significativo; TAG = Transtorno de Ansiedade Generalizada; TOC = Transtorno Obsessivo-compulsivo

As fobias estiveram significativamente mais presentes nas classes de sintomatologia afetiva (Tabelas 32 e 33). Em *bipolares* encontraram-se as maiores prevalências de agorafobia (10,7 %), fobia social (21,7 %) e simples (21,4 %) e também as OR mais elevadas: 4,0 (IC 95%:2,0-8,1), 15,2 (IC 95%:7,6-30,4) e 10,9 (IC 95%:5,8-20,6), respectivamente (Tabelas 32 e 33). Mesmo com OR calculadas a partir da classe de *afetivos leves*, *bipolares* tiveram 3,5 vezes mais chance que *deprimidos agitados*, de apresentar comorbidade com fobia social (IC 95%:2,0-5,9) e tendência a um risco maior de agorafobia (OR 1,8; IC 95%:0,9-3,5; $p=0,07$) (Tabela 34). *Odds-ratios* da fobia simples em ambas classes foram significativamente superiores à de *afetivos leves* (Tabela 34). As prevalências da agorafobia em *afetivos leves* (6,4 %) e *deprimidos agitados* (7,6 %) e da fobia social em ambas classes (7,2 % e 10 %, respectivamente) se assemelharam (Tabela 32), assim como os riscos de fobia social e agorafobia nas mesmas (Tabela 34). Considerando *eutímicos* como referência, o risco de fobia social foi duas vezes maior em *deprimidos agitados* (OR 6,5; IC 95%:2,9-14,7), que *afetivos leves* (OR 4,4; IC 95%:2,2-8,7) (Tabela 33).

5.2.8.2. Transtornos Associados ao Uso de Substâncias

A comorbidade destes transtornos somados atingiu 40,6 % da classe de *bipolares*, 15,3 % dos *afetivos leves* e igualmente *eutímicos* (11,6 %) e

deprimidos agitados (11,7 %) (Tabela 32). Em função disso, as OR de “quaisquer transtornos associados ao uso de substâncias” tendo *eutímicos* como referência significância foram de 1,6 (IC 95%:1,1-2,3) em *afetivos leves* e de 6,2 (IC 95%:4,1-9,6) na classe de *bipolares* (Tabela 33). Comparando estas duas classes, *bipolares* tiveram risco 3,9 vezes maior (IC 95%:2,5-6,0) de quaisquer destes transtornos (Tabela 34).

As 3 classes sintomáticas tiveram significativamente mais dependência nicotínica: ela afetou 19,4 % dos *bipolares* e iguais proporções de *afetivos leves* (9,1 %) e *deprimidos agitados* (9,8 %) (Tabela 32). Os valores refletiram-se nas OR comparadas aos *eutímicos*: 7,7 nos *bipolares* (IC 95%:4,3-13,9), 3,2 nos *deprimidos agitados* (IC 95%:1,6-6,6) e 3,0 em *afetivos leves* (IC 95%:1,8-5,1) (Tabela 33). Considerando estes últimos como referência, somente *bipolares* mantiveram risco aumentado, 2,5 vezes maior (IC 95%:1,5-4,3) (Tabela 34).

O abuso de drogas, presente em 2,3 % (*eutímicos*) a 3,7 % (*bipolares*) das classes, não evidenciou diferenças significativas (Tabela 32). Os *bipolares* apresentaram as maiores prevalências de dependência e abuso de álcool e dependência a drogas: 22,9 %, 16,5 % e 9,1 %, respectivamente. Estes transtornos distribuíram-se distintamente em *afetivos leves* e *deprimidos agitados*. A dependência ao álcool foi mais prevalente nesta classe (6,1 %) que nos *afetivos leves* (1,7 %); o abuso de álcool mais em *afetivos leves* (11,9 %) que *deprimidos agitados* (5,6 %); a dependência a drogas foi ausente nestes e ocorreu somente em 1,6 % dos *afetivos leves*. Assim sendo, comparando com *eutímicos* as OR de dependência alcoólica foram de 16,6 (IC 95%:8,4-32,7) em

bipolares e de 4,6 (IC 95%:1,8-11,6) em *deprimidos agitados*; *afetivos leves* tiveram o mesmo risco de comorbidade com dependência ao álcool que *eutímicos* (Tabela 33). Por outro lado, o risco de abuso de álcool foi 60 % superior em *afetivos leves* (IC 95%:1,1-2,5) e 2,2 vezes maior nos *bipolares* (IC 95%:1,3-3,7). As OR não foram maiores devido à prevalência elevada de abuso de álcool em *eutímicos*, 8,6 % (Tabela 32). O risco de dependência a drogas só foi maior em *bipolares*, evidenciado por uma OR de 11,0 (IC 95%:4,2-28,6) (Tabela 33).

5.2.8.3. Bulimia e Transtorno Somatoforme

A bulimia e o transtorno somatoforme (TS) se associaram significativamente mais às classes de sintomatologia afetiva, exceto em *afetivos leves*, nos quais o TS foi raro (0,5 %) (Tabela 32). O risco de comorbidade do TS em *bipolares* e *deprimidos agitados* considerando os *eutímicos* como referência foi praticamente idêntico: OR de 27,6 (IC 95%:3,8-200,1) e de 26,9 (IC 95%:3,8-187,9), respectivamente (Tabela 33). Em relação aos *afetivos leves*, *bipolares* e *deprimidos agitados* apresentaram risco em torno de 10 vezes maior de apresentar transtorno somatoforme (Tabela 34).

Em *bipolares* a prevalência da bulimia (13,2 %) superou a de *deprimidos agitados* (5,1 %) e *afetivos leves* (2,5 %) (Tabela 32). Neste caso, as 3 classes exibiram risco significativamente maior que *eutímicos* de apresentar bulimia,

pois as OR atingiram valores de 2,8 (IC 95%:1,0-7,9), 5,4 (IC 95%:1,7-17,2) e 18,2 (IC 95%:6,9-47,9) em *afetivos leves*, *deprimidos agitados* e *bipolares*, respectivamente (Tabela 33). Utilizando como referência a classe de *afetivos leves*, somente os *bipolares* mantiveram risco aumentado, expresso na OR de 6,4 (IC 95%:3,0-13,9); o risco 90 % maior nos *deprimidos agitados* não foi estatisticamente significativo (Tabela 34).

6. DISCUSSÃO

A presença de um espectro de sintomas maníacos e depressivos foi explorada nesse estudo, sendo o primeiro em nosso meio a investigar sintomas afetivos subsindrômicos em uma amostra da população geral: 1464 sujeitos entrevistados no EAC (estudo de área de captação)-IPq-HC (Andrade e cols, 2002). Dois métodos foram utilizados para a exploração do espectro bipolar. No primeiro, a presença, número e natureza de sintomas maníacos, sua significância clínica e dos diagnósticos obtidos através do CIDI 1.1 DSM-III-R norteou a definição de 4 grupos, em ordem crescente de sintomatologia. No segundo, aplicou-se Análise de Classes Latentes aos sintomas maníacos e depressivos presentes nessa amostra, para identificar classes clínicas e não clínicas que pudessem representar o padrão da manifestação da sintomatologia afetiva. Informações sobre as características demográficas, uso de serviços, risco e tentativas de suicídio e comorbidades psiquiátricas de cada subtipo obtidos pelos dois métodos foram utilizadas para identificar sua utilidade e validade.

Limitações: os sintomas e diagnósticos foram baseados em sintomas da entrevista CIDI, auto-referidos a um entrevistador leigo, sem uma avaliação clínica. No entanto, estudos recentes têm, consistentemente, demonstrado, em vários países, prevalências para transtornos afetivos similares ou muito

próximos aos obtidos nesse estudo. Outra limitação decorre do tamanho da amostra, pois apesar de chegar a quase 1500 sujeitos, em algumas análises seu número não foi suficiente para a obtenção de resultados precisos.

6.1. Grupos do espectro Bipolar

6.1.1. Prevalência do Espectro Bipolar

A prevalência ponderada do Transtorno Bipolar segundo o DSMIIIR nessa amostra foi de 1,7%. Já, utilizando-se o critério diagnóstico do CID 10, a prevalência do TAB foi de 1 %, porque o diagnóstico de mania é mais restritivo e condicionado à presença de humor eufórico ou exaltado (Andrade et al, 2002). Neste estudo epidemiológico as taxas obtidas de 1 % para BP I e de 0,7 % para BP II foram semelhantes às obtidas em outros, usando o CIDI/DSMIIIR: no estudo de ten Have et al. (2002), de 1,3 % e 0,6 % e no de Kessler et al. (1994), 0,9 % e 0,7 %, respectivamente, sugerindo que em nosso meio o TAB é igualmente prevalente por esse critério.

Ampliando-se o critério do DSMIIIR, a prevalência ao longo da vida do espectro bipolar em nosso estudo atingiu 8,3 % com a criação dos grupos mencionados e 10,7 % pela análise de classes latentes (ACL), próximo aos resultados do estudo do ECA usando o DIS/DSMIII (Judd, Akiskal, 2003), onde a prevalência foi acrescida de 5,1 % mediante a inclusão de uma categoria subsindrômica, totalizando 6,4 %. A reanálise dos dados do EAC-SP, portanto,

forneceu 6,6 % a mais de sujeitos pertencentes ao espectro bipolar. O uso de serviços e o risco de suicídio encontrados para o único grupo subsindrômico do ECA situou-se em posição intermediária entre os grupos HSS e SM desta tese, possivelmente pelas diferenças na entrevista e na definição de caso: pelo menos 2 sintomas maníacos simultâneos, mínimo uma semana de duração e com conseqüências ou procura de auxílio (Judd, Akiskal, 2003).

Utilizando a mesma entrevista DIS, mas em amostra proveniente de clínicos gerais, Szadoczky et al. (1998) obtiveram 5,1 % de prevalência do espectro bipolar (EBP) de acordo com o DSMIII-R, sem modificar critérios de inclusão. Modificando os critérios diagnósticos de hipomania pelo DSMIV pela adoção de uma linha de corte de 2 dias como duração mínima dos sintomas maníacos e o sintoma de hiperatividade (“overactivity”) como critério A do DSMIV, ao lado de euforia e irritabilidade, Angst et al., (2003) obtiveram 10,9 % de prevalência do EBP ao usar uma entrevista especializada na detecção de hipomania (“Hypomania Checklist of Angst”, Angst et al., 2003) e na presença de conseqüências observáveis ou referidas (equivalente ao critério de significância clínica do CIDI). Sem estas conseqüências, a prevalência mais que dobrava, indo para 23,7 %. Finalmente, utilizando uma entrevista específica, a MDQ, para diagnóstico de TAB por telefone na população geral, Hirschfeld et al. (2003a) obtiveram prevalência ponderada de 3,7 % de TAB I e II; a entrevista possuía elevada sensibilidade e especificidade em amostras clínicas, mas na populacional a sensibilidade caía para 0,28. Este problema também ocorreu com a DIS, ou seja, nos estudos epidemiológicos em que se utilizaram estas

entrevistas, os instrumentos deixaram de diagnosticar mais de 70 % de possíveis bipolares (Weissman et al., 1996; Benazzi, 2003).

A prevalência obtida nesta amostra poderia estar superestimada, em primeiro lugar porque a entrevista foi aplicada por leigos, e não se realizou uma avaliação clínica para o diagnóstico. Entretanto, o CIDI, assim como as outras entrevistas, privilegiam o diagnóstico das formas mais graves do TAB, em detrimento de todo espectro bipolar, como se deixando de diagnosticar as formas mais leves, se anulasse sua existência (Kessler et al., 1997). Em segundo lugar, a síndrome maníaca do CIDI não representa um diagnóstico psiquiátrico. Contudo, esteve associada à significativa morbidade e mortalidade, com ou sem a adoção do critério de significância clínica, demonstrando a utilidade clínica da inclusão do grupo Sintomas Maníacos no espectro bipolar.

As prevalências na realidade deveriam ser consideradas subestimadas, levando em conta a baixa sensibilidade das entrevistas em estudos epidemiológicos (Weissman et al., 1996; Benazzi, 2003; Hirschfeld et al., 2003a) e ao fato da entrevista CIDI não ser dirigida ao reconhecimento do espectro bipolar. Neste caso, provavelmente mais sintomas teriam sido detectados e mais diagnósticos de mania, hipomania e ciclotimia teriam sido feitos. Nesse estudo, a versão do CIDI utilizada, na medida em que não abortava a investigação da sintomatologia maníaca, caso não houvesse humor eufórico, permitiu a identificação de síndromes maníacas de pelo menos 3 sintomas simultâneos durante um mínimo de 2 dias e demonstrar a sua

relevância clínica neste estudo, ampliando o espectro bipolar para além das categorias do DSMIII-R.

6.1.2. Características Demográficas

De modo geral os grupos bipolares guardaram semelhanças entre si e diferenças significativas em relação aos controles no que tange as características demográficas. A idade média mais jovem, significativamente mais nos Sintomas Maníacos que em controles, e a escolaridade mais elevada, especialmente nos grupos subsindrômicos, foram comparáveis aos achados de bipolares de outras amostras da população geral (Szadoczky et al, 1998; Calabrese et al., 2003; ten Have et al, 2002; Judd, Akiskal, 2003).

Não se pode descartar a menor idade média observada no grupo BP I como fator de confusão para a maior taxa de não casados, mas isso não justifica as elevadas frequências de separados e divorciados. Nos grupos BP I e II, taxas maiores de ruptura conjugal e menores de término do último curso frequentado foram indícios de conseqüências da sintomatologia maníaca mais grave e comprometedora. Resultados semelhantes foram observados na maioria dos estudos (Angst, 1998; Calabrese et al., 2003; Judd, Akiskal, 2003; Szadoczky et al, 1998), inclusive em quadros subsindrômicos (Angst, 1998; Judd e Akiskal, 2003).

6.1.3. Conseqüências

6.1.3.1. Uso de Serviços

A morbidade dos grupos do espectro bipolar foi evidenciada numa crescente procura por serviços no último mês, gradativamente maior em função da gravidade sintomatológica, apontando para a utilidade clínica dos quadros subsindrômicos. Não apenas os grupos BP I e II, mas também o grupo HSS esteve associado a maior procura por quaisquer serviços de saúde e todos apresentaram maior risco de suicídio que os controles não-afetivos.

Outros estudos epidemiológicos corroboraram esses achados, tanto em relação a piores condições de saúde e procura de tratamento médico em bipolares tipo I (Kessler et al, 1997; Jonas et al, 2003; Judd e Akiskal, 2003; ten Have et al, 2002), como de maior procura por auxílio médico e psicológico, afastamento do trabalho e necessidade da seguridade social em bipolares tipo I e II (Judd e Akiskal, 2003; ten Have et al, 2003) e com sintomas subsindrômicos (Judd e Akiskal, 2003).

Noventa por cento dos BP tipo I do estudo do NCS se trataram alguma vez na vida, mas apenas 20 % nos últimos 12 meses, e segundo os autores isso seria devido aos mais baixos níveis de rendimentos e não a eventual remissão do TAB, dadas as elevadas taxas de comorbidade da amostra (Kessler et al. 1997). Em grandes amostras clínicas, por exemplo, do Registro

de Transtorno Bipolar da *Stanley Foundation* em 2839 bipolares (principalmente tipo I) com elevado nível de escolaridade, 64 % estavam desempregados e 40 % recebiam licença médica ou aposentadoria aos 40 anos em média (Kupfer et al, 2002). Na reanálise do estudo ECA, o grupo subsindrômico e os BP I e II (DIS/DSMIII) procuraram significativamente mais atendimentos médicos, psiquiátricos e licenças médicas que os controles sem transtornos do humor, mas os autores encontraram diferenças ainda maiores que em nosso estudo, possivelmente porque seus controles eram pessoas sem quaisquer transtornos mentais (Judd e Akiskal, 2003). Este grupo subsindrômico apresentou taxas de busca por serviços de saúde menores às do Hipomania Subsindrômica, mas significativas em relação a seus controles, de 29 % de atendimento médico e 36 % de psiquiátrico ao longo da vida.

Nesta tese a possibilidade de avaliar duas amostras subsindrômicas, uma que procura tratamento (HSS) e outra que não (SM), pode representar sujeitos com transtorno bipolar de atitudes diferentes em relação aos sintomas, dando-se conta ou não deles. Por outro lado, eles se diferenciaram no maior número de sintomas depressivos no grupo HSS, não nos maníacos. O sofrimento maior aparentemente é dado pelos sintomas depressivos, que impulsionam a busca de ajuda. Como a significância clínica é dada pelos sintomas maníacos, a conscientização dos sintomas também teve papel relevante na procura de auxílio.

Em outro estudo epidemiológico a adoção do DIS/DSMIII demonstrou que bipolares tipo I referiram 4 vezes mais saúde física ruim que controles da

população geral (Jonas et al, 2003). Além disso, os bipolares do estudo de ten Have et al. (2003) (CIDI/DSM-IV) apresentaram pior qualidade de vida e mais faltas ao trabalho por problemas emocionais e físicos que sujeitos com outros transtornos mentais (ansiosos e relacionados ao uso de substâncias), principalmente os de tipo I; 72 % dos bipolares haviam procurado tratamento alguma vez na vida, mas 25 % nunca buscaram auxílio.

Sintomas físicos foram pouco investigados em bipolares, mas há estudos falando a favor de comorbidade com cefaléia, mais precisamente de enxaquecas, que haviam sido observadas por Kraepelin (1921) mais de cem anos atrás. Observou-se uma prevalência de enxaquecas ao longo da vida de 39,8 % em pacientes com TAB ambulatoriais, e de 64,7 % em bipolares tipo II (Low et al., 2003). Estudo populacional em mais de 85 mil sujeitos, diagnosticados como TAB I e II pelo MDQ demonstrou prevalência significativamente maior de enxaquecas, alergias e asma nos de escores positivos (Hirschfeld et al., 2003a).

Resumindo, bipolares consumiram significativamente mais auxílio médico e psicológico que controles da população geral, apresentaram comprometimento funcional e ocupacional, e uma proporção significativa nunca procurou tratamento especializado.

Tendo em vista que o TAB é uma doença crônica, a constatação de que 75,6 % dos BP I e 65 % dos BP II não buscaram tratamento em saúde mental recentemente, mas foram os que mais procuraram auxílio médico geral, reforça a necessidade da correta identificação para reduzir a morbidade médica e

prevenir o sofrimento e o gasto em consultas desnecessárias. O risco do grupo HSS de buscar 2,7 vezes mais consultas psicológicas e 2,1 vezes mais qualquer atendimento em saúde que controles não-afetivos, alerta para o ônus significativamente maior de sintomas subsindrômicos, falando a favor de sua inclusão no diagnóstico do espectro bipolar.

6.1.3.2. Risco de Suicídio

Conforme esperado, o risco de suicídio foi maior em BP I e II, mas todos os grupos tiveram maior chance de referir idéias de morte/suicídio que os controles. Surpreendentemente o grupo Sintomas Maníacos, sindromicamente mais leve e comparável aos controles nas taxas de procura por serviços de saúde e na ausência do critério de significância clínica, teve risco aumentado de tentativas de suicídio. Este risco foi maior que o do grupo Hipomania Subsindrômica, e neste, comparável aos controles não-afetivos. Uma das explicações poderia ter sido a maior busca do grupo HSS por tratamento específico para os sintomas maníacos. É possível que os sujeitos do grupo SM, por outro lado, não procuraram tratamento, não tiveram ou não se deram conta da interferência na vida decorrente dos sintomas maníacos, mas sofreram suas conseqüências.

Angst et al. (2003) haviam constatado que os grupos do espectro bipolar de seu estudo se diferenciavam no maior risco de dias com depressão no grupo mais sintomático, mas exibiam taxas equivalentes de tentativas de suicídio, entre 10 % e 17 %, independente do número de sintomas maníacos: 2 a 3, 4 a 5 ou 6 a 7, desconsiderando duração e comprometimento. Somente os hipomaníacos diagnosticados de acordo com critérios modificados do DSMIV (mínimo de 2 dias de duração e hiperatividade ou alteração do humor como critério A) apresentaram taxas maiores de tentativas de suicídio, em torno de 28 % (Angst et al., 2003), comparáveis às dos bipolares I e II da presente amostra, de respectivamente 21 % e 32 %.

Estes achados conferiram com os do grupo subsindrômico da reanálise do estudo ECA, que teve risco de suicídio avaliado pelos mesmos itens (idéias de morte e de suicídio e tentativas de suicídio) e foi significativamente superior aos controles, com prevalências semelhantes ao do grupo Sintomas Maníacos: 53 %, 27 % e 8 %, respectivamente (Judd e Akiskal, 2003). Tanto no estudo do EAC-SP como no de reanálise dos dados do ECA (Judd, Akiskal, 2003), o risco de suicídio, especialmente de tentativas de suicídio, foi maior em BP II que nos demais grupos, um achado freqüentemente observado na literatura (Rihmer, Pestalitiy, 1999; Balázs et al., 2003). Possivelmente este risco está associado ao fato dos BP II terem apresentado maiores taxas de comorbidades psiquiátricas (Balázs et al., 2003, Tondo et al., 1999).

Em amostras populacionais de adolescentes, bipolares e sujeitos com quadros bipolares subsindrômicos apresentaram mais comprometimento psicossocial, tentativas de suicídio e comorbidades (Carlson, Kashani, 1988; Lewinsohn et al, 2003). Além das comorbidades, outro fator de risco de suicídio em bipolares são os estados mistos, nos quais a superposição de sintomas maníacos e depressivos pode ser fatal; comorbidades podem agravá-los ou ser agravadas pelos estados mistos (Tondo et al., 1999).

O risco de suicídio foi usado como um dos validadores do critério de significância clínica (Narrow et al, 2002). Entretanto, levando-se em conta exclusivamente as tentativas de suicídio, o grupo HSS, com 100 % de taxa de significância clínica, teve risco significativamente menor que o grupo SM, de significância clínica nula, conforme o CIDI. Aparentemente a utilidade clínica deste critério para o TAB necessita ser reavaliada e esforços implementados no sentido de aperfeiçoar a identificação dos sintomas maníacos de maior importância clínica e diagnóstica (Cassano et al., 1998; Angst et al, 2003; Benazzi, 2003; Benazzi, 2004). Um critério alternativo para determinar se uma síndrome deve ser considerada um transtorno é o de disfunção danosa ("harmful dysfunction"), caracterizada pela associação com conseqüências negativas, ao invés de procura de ajuda (Wakefield, 1992).

Na medida em que tanto sujeitos com quadros graves, como os do grupo BP I e II, como de sintomatologia leve, a exemplo do grupo Sintomas Maníacos,

não procuram tratamento, mas apresentam conseqüências danosas, a utilização deste critério no espectro bipolar pode ser particularmente útil.

Os achados acerca da morbidade e da mortalidade dos dois grupos subsindrômicos auxiliaram a corroborar a hipótese de que haja relevância clínica a partir da presença de pelo menos 3 sintomas maníacos nesta amostra populacional e de que ambos pertençam ao espectro bipolar. Mais que isso, levando em conta o critério de “harmful dysfunction”, os grupos Hipomania Subsindrômica e Sintomas Maníacos poderiam ser considerados transtornos mentais.

6.1.3.3. Significância Clínica

Este estudo foi o primeiro a investigar a significância clínica decorrente **da sintomatologia maníaca** ao longo da vida em uma amostra epidemiológica. Apesar da categorização do grupo HSS ser vinculada ao critério de significância clínica, esperar-se-ia taxas maiores no grupo bipolar I, mais grave. A determinação da procura de ajuda, tratamento e conseqüências na vida por conta dos sintomas maníacos ao longo da vida demonstraram quanto é precária a atenção e o cuidado dos bipolares nesta população. Já foi visto que uma das explicações possíveis seria a falta de crítica do estado mórbido, impedindo a correta avaliação dos sintomas e das conseqüências, assim como da necessidade de tratamento (Peralta, Cuesta, 1998).

Outra seria a falta de diagnóstico da parte dos profissionais médicos e da área de saúde mental que os avaliaram, já que 54 % passaram por consulta médica e 24,4 % por atendimento psicológico no mês anterior à entrevista. Diferenças no curso do TAB tipo I e II poderiam explicar fatores associados aos baixos índices de procura de ajuda. De acordo com os estudos de seguimento prospectivos do NIMH, o curso do TAB tipo I evoluiu com episódios mais graves e o tipo II foi mais crônico e depressivo (Judd et al., 2003c). Entretanto, em ambos predominaram os sintomas depressivos numa proporção de 37 semanas em uma de sintomas maníaco/hipomaníacos. Ou seja, ao longo da vida eles passaram mais tempo sofrendo de depressão que de mania ou hipomania. Possivelmente os sujeitos bipolares procuraram mais tratamento para a depressão, dadas as prevalências de 100 % de depressão/distímia ou síndrome depressiva de significância clínica, especialmente no grupo BP I. Apesar disso, um terço percebeu comprometimento na vida em decorrência dos sintomas de mania.

Os resultados encontrados falam contra o condicionamento do diagnóstico do TAB à significância clínica proposta por Narrow et al. (2002), pois pressupõe que o sujeito identifique sintomas maníacos como um problema, o que parece não ter ocorrido nesta amostra de BP I e SM. Os bipolares tipo I procuraram mais serviços de saúde por outras queixas que não os sintomas de mania.

6.1.4. Prevalência do Espectro Depressivo

A associação com depressão e risco de suicídio indicou que os grupos Hipomania Subsindrômica e Sintomas Maníacos representaram verdadeiros subgrupos do espectro bipolar (Angst, 1998). Em estudos populacionais e clínicos foram os sintomas depressivos que levaram os bipolares a procurar tratamento e a serem erroneamente diagnosticados como deprimidos unipolares (Hirschfeld et al., 2003a, 2003b), pois os momentos de euforia foram interpretados como períodos de bem-estar ou de recuperação da depressão (Bowden, 2001).

Em amostras clínicas de bipolares seguidos longitudinalmente, sintomas residuais subsindrômicos depressivos predominaram durante mais da metade do tempo, mas toda expressão dimensional da sintomatologia maníaco-depressiva foi observada (Judd et al., 2003b,c; MacQueen et al., 2003). Vários estudos demonstraram a morbidade da dimensão integral dos sintomas depressivos subsindrômicos, revisados por Solomon et al. (2001), apontando para o comprometimento físico e social e para a importância clínica de depressões subsindrômicas e de outros transtornos mentais de intensidade limítrofe em amostras de deprimidos (Judd et al., 1997) e na atenção primária à saúde (Rucci et al., 2003).

Contudo, partindo de estudos prospectivos em adolescentes, sintomas maníacos subsindrômicos foram preditores de depressão (Lewinsohn et al.,

2003) e distímia (Johnson et al., 2000) na idade de adulto jovem, em torno de 24 anos. É interessante observar que a idade de início atribuída à depressão maior gira em torno desse valor, ao mesmo tempo em que se observou que o TAB geralmente se inicia com um episódio depressivo, mas não se atentou aos sintomas maníacos subsindrômicos possivelmente presentes há anos (Goodwin, Jamison, 1990).

A prevalência de síndromes depressivas de gravidade variável na amostra do EAC-SP sugere que em amostras da comunidade a sintomatologia dos bipolares também se expressaria através de um espectro depressivo: apenas 10 a 20 % dos BP I e II não preenchiam os critérios para depressão ou distímia pelo DSMIIIR, mas tiveram uma ou outra síndrome depressiva. Nos grupos SM e HSS predominaram as depressões subsindrômicas, mas prevaleceram aquelas de significância clínica.

O fato dos grupos bipolares mais graves se associarem a depressões mais graves e os grupos mais leves às categorias subsindrômicas do espectro depressivo, sugerem a existência de um continuum de gravidade nos bipolares da comunidade, no qual a depressão foi mais identificada. Isto se refletiu na média de sintomas depressivos ao longo da vida observados nos grupos, o dobro em BP I e II (11 a 12) em relação aos grupos subsindrômicos (6 a 7), comparáveis aos identificados por Angst et al. (2003), de em média 4,2 a 7,6 sintomas depressivos.

Por outro lado, na amostra do EAC-SP os BP I e II tiveram uma média de 7 sintomas maníacos, representando valores acima dos obtidos por Angst et al. (2003) de 2,4 a 3,6 sintomas maníacos e por Benazzi (2003), de 3 a 5,5 sintomas em média, ambos com indivíduos bipolares tipo II, de acordo com o DSMIV. Estes autores utilizaram entrevistas em formato mais adequado à identificação dos bipolares tipo II e o fato de terem encontrado em seus sujeitos/pacientes valores próximos ao critério mínimo de 3 sintomas maníacos simultâneos estipulado pelos nossos critérios, reforça ainda mais a importância da inclusão dos grupos HSS e SM como categorias do espectro bipolar.

6.1.5. Comorbidades

O TAB é um transtorno associado a elevadas taxas de comorbidades, principalmente com transtornos ansiosos e relacionados ao uso de substâncias (Goodwin, Jamison, 1990). Nos 4 grupos do espectro bipolar houve uma agregação significativa de comorbidades em relação aos controles não-afetivos, nos quais todos transtornos estavam presentes em sua forma pura. Durante a discussão das comorbidades comparar-se-ão os resultados obtidos na ACL, para facilitar a interpretação dos achados em comparação com dados da literatura.

Todas comorbidades ansiosas, em que pese serem significativamente superiores nas classes sintomáticas, tiveram risco aumentado em *bipolares*. Em relação aos quadros associados ao uso de substâncias, *afetivos leves* tiveram maior aumento comparados com *deprimidos agitados* e os *bipolares* apresentaram os maiores de todos. Quanto à bulimia todas classes sintomáticas evidenciaram risco aumentado, principalmente os *bipolares*, ao passo que na comorbidade com o transtorno somatoforme somente as classes mais graves tiveram risco superior aos *eutímicos*.

6.1.5.1. Transtornos Ansiosos

A comorbidade dos transtornos ansiosos com os depressivos é conhecida, mas no TAB ela ocorre em mais da metade dos sujeitos, dependendo da amostra (Angst, 1998; Henry et al, 2003). No estudo de Zurique (Angst, 1998) observou-se uma prevalência de 46,6 % a 77,8 % de transtornos ansiosos no espectro bipolar, significativamente mais que nos controles (21,6 %). Na amostra do ECA-SP houve uma prevalência menor: eles ocorreram em 30 % a 59 % dos grupos do espectro bipolar e em 10 % dos controles, possivelmente por diferenças culturais e porque no estudo de Angst (1998) os sujeitos foram entrevistados várias vezes, aumentando a chance de detecção de algum transtorno. O transtorno do pânico e os ataques de pânico foram 10

vezes mais freqüentes em todos subtipos hipomaniacos, comparado com controles (Angst, 1998).

A prevalência dos ataques de pânico nos 4 grupos bipolares aponta para o aumento do risco no espectro bipolar, não exclusivamente no TAB tipo I, onde foram sistematicamente investigados na literatura recente (Goodwin, Hamilton, 2001, 2002; Goodwin, Hoven, 2002; Frank et al, 2002). Em amostras clínicas, em torno de 50 % dos BP I apresentaram sintomas do espectro do pânico, que estiveram associados a maior gravidade e recorrência da depressão bipolar e aumento das tentativas de suicídio (Frank et al, 2002). Em estudos epidemiológicos, tanto no NCS (Goodwin, Hamilton, 2001; Goodwin, Hoven, 2002), como no estudo do ECA (Goodwin, Hamilton, 2002), ataques de pânico foram significativamente mais prevalentes em BP tipo I que em deprimidos. Estudando famílias de bipolares e sujeitos com depressão, estudo recente de Doughty et al (2004) também observou risco maior de ataques e transtorno do pânico em bipolares que deprimidos. McKinnon et al. (2003) estudaram famílias de bipolares tipo I, nas quais foi observada uma vulnerabilidade genética à comorbidade de TAB e transtorno do pânico/ataques de pânico. Levando em conta o risco de ataques de pânico em todos grupos do EBP, seria possível aventar a hipótese de que esta vulnerabilidade se estendesse às formas subsindrômicas do espectro bipolar.

O risco aumentado do transtorno do pânico (DIS/DSMIII) em bipolares comparado com deprimidos maiores foi observado no estudo do ECA (Chen e Dilsaver, 1995), mas não por Szadoczky et al. (1998). Nesta amostra o TAB tipo

I teve baixas taxas de comorbidades e o TAB tipo II as maiores de TAG, agorafobia e fobia simples, ao passo que a fobia social foi mais prevalente em unipolares. Ao contrário dos resultados observados nos grupos do EBP, a literatura apresentou dados conflitantes quanto ao risco aumentado de agorafobia no TAB, que não foi encontrado por Szadozky et al. (1998) e Angst (1998), mas em sujeitos com ataques de pânico do estudo do ECA (Goodwin, Hamilton, 2002). No ECA-SP os bipolares tipo II tiveram mais comorbidades ansiosas em geral, mas a agorafobia só foi significativamente maior nos grupos subsindrômicos.

Não existe um consenso a respeito do risco aumentado da fobia social em bipolares tipo I e II, como ocorreu no EAC-SP. No NCS ele foi maior em sujeitos com TAB I que na depressão e na distímia (Kessler et al, 1999), mas em outro estudo populacional, de maior prevalência na depressão recorrente (Szadozky et al, 1998; Rihmer et al, 2001), ao passo que Angst (1998) encontrou aumento em deprimidos e em hipomaníacos muito recorrentes, não na hipomania típica.

O TAG e a fobia simples foram mais prevalentes em bipolares e em deprimidos recorrentes no estudo de Szadozky et al. (1998), mas no EAC-SP distribuíram-se pelo espectro bipolar como um todo, especialmente nos BP I e II. Investigando a comorbidade do TAG com outros transtornos, pesquisadores de países do grupo do ICPE (Brasil, Holanda, EUA e Canadá - Kessler et al, 2002), concluíram que a fobia simples foi o único transtorno que apresentou associação independente com o TAG, e por isso foi considerado um marcador

de risco; o mesmo observado com a mania em relação ao TAG, mas somente em algumas amostras do consórcio. No ECA-SP a fobia simples e o TAG estiveram associados aos 4 grupos do EBP.

A presença de sintomas maníacos subsindrômicos em 717 adolescentes da comunidade foi um fator de risco para o desenvolvimento e manutenção do TAG, do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e da distímia quando adultos jovens (Johnson et al, 2000). Em outro estudo, de 1507 adolescentes do estado do Oregon (EUA), o TAB pelo DSM-III-R e subsindrômico teve mais comorbidade com ansiedade de separação, transtorno do pânico, TOC e transtornos alimentares, além de transtorno de conduta e relacionados ao uso de substâncias, que controles normais e deprimidos (Lewinsohn et al, 1995, 2003). O TOC ocorreu exclusivamente nos jovens subsindrômicos, assim como na amostra da tese somente em BP II, possivelmente devido ao pequeno número de sujeitos, e foi raro nos controles.

Este achado vem de encontro com os resultados de duas amostras clínicas, uma avaliando a prevalência de transtornos ansiosos no TAB, outra a prevalência do espectro bipolar em sujeitos com TOC. Em uma amostra de 628 pacientes com TOC, 50 % apresentaram ciclotímia, agravando o curso da doença por recorrências e tentativas de suicídio, além de maior ciclagem com antidepressivos e agressividade (Hantouche et al, 2003). Em 318 bipolares tipo I e II identificou-se 24 % com transtornos ansiosos, sendo 3 % com TOC, prevalência semelhante à encontrada por Lewinsohn (1995). Nova evidência da associação do TOC com o TAB veio do estudo do espectro obsessivo-

compulsivo na coorte do estudo de Zurique (Angst et al., 2004). O espectro do TOC esteve mais associado às formas do espectro bipolar e a alguns transtornos ansiosos, como pânico, TAG, e fobia social. Não se observou maior risco no espectro depressivo, sugerindo haver uma associação entre os sintomas maníacos e o espectro do TOC.

O fato de todos grupos apresentarem risco significativamente maior de desenvolver transtornos ansiosos, variando somente no tamanho desse risco, sugere que os 4 devam ser incluídos como integrantes do espectro bipolar.

6.1.5.2. Transtornos Associados ao Uso de Substâncias

Observações acerca da associação entre uso, abuso e dependência de substâncias existem desde a Antigüidade (Goodwin; Jamison, 1990) e são significativamente mais prevalentes em bipolares que deprimidos unipolares, segundo revisão de Raimo, Schukit (1998). Os grupos do EBP apresentaram uma associação significativa com o tabagismo, o abuso e a dependência de álcool e drogas, exceto o BP II, somente abuso de álcool e dependência a drogas. Angst et al. (2003) haviam verificado maior risco de abuso e dependência de substâncias, inclusive tabaco, mas particularmente de álcool, no espectro bipolar que na depressão maior. Amostras populacionais de adolescentes com TAB sindrômico e subsindrômico também exibiram maior prevalência e risco de abuso e dependência de álcool e drogas quando

adolescentes e na idade adulta (Lewinsohn et al, 1995; Weissman et al., 1999; Johnson et al, 2000).

Nos bipolares tipo I do NCS houve risco maior de quaisquer transtornos associados a substâncias. O estudo mais importante foi o que reuniu as amostras do grupo do ICPE, que levantou dados sobre as idades de início para determinar a proporção de abuso e dependência a drogas atribuível a transtornos mentais anteriores. Este estudo reuniu resultados do Brasil, EUA, Holanda, México, Canadá e Alemanha (Kessler et al, 2001). Concluiu-se que em torno de metade dos sujeitos o transtorno deveu-se a transtornos mentais prévios e que estes se associaram à progressão do uso de drogas para problemas devido ao uso e destes para a dependência a drogas. O risco de problemas e de dependência foi maior no TAB I que em deprimidos e distímicos.

Sem mencionar outras conseqüências já discutidas, o ônus acarretado aos sujeitos com TAB pelas comorbidades, independente da intensidade sintomatológica, é muito grande e acarreta outros problemas. Por exemplo, em dependentes de metanfetamina que buscaram tratamento, a presença do TAB aumentou o risco de contrair o HIV (Shoptaw et al., 2003). Maníacos presos diferenciaram-se dos que foram hospitalizados pelo risco significativamente maior de ter uma comorbidade com abuso de substâncias (Quanbeck et al., 2004), e adolescentes detentos com TAB relataram maiores taxas de consumo de substâncias (Pliszka et al., 2000).

6.1.5.3. Bulimia

Houve maior risco de bulimia nos grupos bipolares e HSS, com significância marginal para o SM ($p=0,06$). Angst (1998) encontrou a mesma significância para *binge-eating*, que foi mais prevalente em hipomaníacos recorrentes breves. A taxa de transtornos alimentares como um todo foi maior no estudo do Oregon em adolescentes bipolares subsindrômicos, comparado com bipolares, deprimidos e controles normais (Lewinsohn et al., 1995). Em revisão recente acerca da relação entre obesidade e transtornos do humor, McElroy et al. (2004) concluíram, entre outros, que pacientes com TAB apresentaram maior associação com sobrepeso, obesidade e obesidade abdominal e que a depressão atípica, particularmente em mulheres, é mais associada a sobrepeso. Sullivan et al. (1998) já haviam observado esta associação no estudo de gêmeas. Possivelmente existe uma associação entre bipolaridade, atipia e obesidade, que necessita ser melhor investigada, mas os resultados desta tese parecem corroborar tal comorbidade.

6.1.5.4. Transtorno Somatoforme

A prevalência do transtorno somatoforme (TS) tem sido pouco investigada em estudos epidemiológicos e principalmente associada ao TAB. A

maior procura de serviços médicos em geral pelos BP I sugeriria que também tivessem maior risco de TS, o que ocorreu em todos 3 grupos restantes. O transtorno de somatização foi associado a sintomas maníacos, depressivos e ansiosos, resultando no aumento dos sintomas por conta da comorbidade (Lenze et al., 1999). Tófoli (2004) havia observado maior prevalência de TS em deprimidos e psicoses, afetivas e esquizofrênicas comparados com controles na amostra do EAC-IPq. O fato de ter risco maior nas classes mais graves pode ter relação com a gravidade da sintomatologia depressiva, independente da maníaca.

6.2. Classes Latentes

6.2.1. Prevalências das Classes Latentes

Este é o primeiro estudo, de nosso conhecimento, que tenha utilizado o método estatístico análise de agrupamento de classes latentes no espectro bipolar. A ACL dos sintomas maníacos e depressivos do CIDI encontrou classes clinicamente interpretáveis na amostra do ECA-SP, revelando a prevalência e as características classes de sujeitos, obtidas a partir desses sintomas. Do ponto de vista estatístico e clínico, o modelo de 4 classes melhor se adequou aos dados. A partir destes sintomas não houve heterogeneidade

para gerar um número maior de tipos diferentes, obedecidos os critérios de BIC, AIC e de inicialização paramétrica (Magidson, Vermunt, 2002).

Foram encontradas duas classes clinicamente relevantes, a assim chamada *bipolar*, prevalente em 10,7 %, e a denominada de *deprimidos agitados*, representando 9 % da população geral. Somando-se a elas a classe de *afetivos leves* (31,1 %), chegamos a 51 % da amostra com sintomas afetivos, o que se aproxima dos resultados do estudo de Zurique, o único que investigou todo espectro bipolar em uma amostra populacional (Angst et al., 2003). As prevalências alcançaram o valor de 10,9 % para a definição ampla do TAB tipo II e de 11,4 % para uma definição ampliada da depressão maior, estendendo para taxas de 23,7 % do espectro bipolar “soft” e 24,6 % para o espectro depressivo; obtiveram uma relação de 1:1 entre unipolares e bipolares e a prevalência atingiu metade da amostra (Angst et al., 2003). Na ACL de sintomas maníacos do CIDI, as classes mais sintomáticas representaram 19,8 % do total de sujeitos do EAC-SP (Moreno, Andrade, 2003). No estudo de Sullivan et al. (1998), onde somente os sintomas depressivos do CIDI foram analisados, uma análise de classes latentes dos sintomas do pior episódio depressivo da amostra do NCS obteve uma prevalência das classes sintomatológicas de 35 %, o que, de certa forma, se aproxima dos nossos resultados.

6.2.2. Perfil Sintomatológico das Classes

Encontrou-se dois aspectos clínicos surpreendentes e discriminantes nas classes: o primeiro foi a associação dos sintomas de depressão atípica, aumento de apetite/peso e hipersônia nos *bipolares*, o segundo agitação psicomotora como sintoma maníaco na classe de deprimidos mais graves, os *deprimidos agitados*. Nos *bipolares* a maioria dos sintomas foi mais freqüente que nos *deprimidos agitados*, exceto insônia inicial e intermediária, sugerindo a ocorrência de depressões com sintomas típicos em ambas classes, porém os sintomas atípicos se agregaram fortemente aos *bipolares*.

Sintomas atípicos não significam depressão atípica pelo DSMIV, pois não foram avaliados outros sintomas, como paralisia de chumbo (“leaden paralysis”) e sensibilidade à rejeição. A associação de TAB tipo II com depressão atípica vem sendo suscitada em vários estudos desenhados para a investigação do espectro bipolar e sua prevalência dependeu dos critérios de atipia e bipolaridade usados. Perugi et al. (1998) encontraram em deprimidos atípicos prevalência de 32,6 % de TAB II pelo DSMIV, taxa que se elevou para 72 % considerando temperamento hipertímico prévio ou ciclotimia em 86 deprimidos e Benazzi (1999) uma prevalência de 64,2 % em amostra clínica ambulatorial usando o DSMIV sem critério temporal.

Considerando TAB tipo II e hipomania recorrente breve, Angst et al. (2002) obtiveram prevalência de 33 % em deprimidos atípicos pelo DSMIV, em

um estudo de validação deste subtipo depressivo. Concluíram que a diferença da predominância de mulheres nos deprimidos em relação aos bipolares tipo II deveu-se à presença de mulheres com depressão atípica. Nas classes latentes, pelo contrário, o sexo feminino predominou em *deprimidos agitados*, que não tiveram maior risco de sintomas atípicos. Por outro lado, nos *bipolares* a relação entre os sexos foi semelhante aos *eutímicos*. Na ACL aplicada aos sintomas do pior episódio depressivo de sujeitos do NCS, Sullivan et al. (1998) não encontraram correlação entre sintomas atípicos (aumento de apetite/peso, hipersônia, lentificação psicomotora) e sexo feminino. Tampouco na ACL de sintomas depressivos em gêmeos masculinos e femininos (Sullivan et al., 2002). Ambos estudos foram utilizados para validar a depressão atípica, que se correlacionou com agitação psicomotora somente na ACL da população do NCS; na amostra de gêmeas, houve uma associação maior com a lentificação psicomotora. Aparentemente a associação entre sexo, TAB e sintomas atípicos necessita de mais estudos para ser elucidada.

O sintoma agitação psicomotora faz parte dos critérios diagnósticos da depressão e da mania e ocorreu como sintoma depressivo em 46 % dos *bipolares* e 27 % dos *deprimidos agitados* e como sintoma maníaco em 55 % e 25 % dessas classes, respectivamente. Pelo CIDI, a pessoa que teve o sintoma presente na sessão de depressão automaticamente recebia escore positivo no sintoma maníaco. As alterações psicomotoras, apesar de serem mais freqüentes nos *bipolares*, distinguiram *afetivos leves* de *deprimidos agitados*, pois foram raras nos primeiros, e fazem parte dos itens que mais discriminaram

essas duas classes. Além dos sintomas relacionados a apetite e peso, o sintoma que mais discriminou as classes do estudo de ACL da amostra de deprimidos do NCS também foi a agitação psicomotora (Sullivan et al., 2002).

A agregação da agitação psicomotora como sintoma maníaco à classe de *deprimidos agitados* poderia representar um artefato gerado pela própria entrevista. Entretanto, numa amostra epidemiológica observou-se quase 5 vezes mais risco de agitação psicomotora e tentativas de suicídio em deprimidos bipolares, que na depressão maior (Szadoczky et al., 1998). A classe latente de *bipolares* também apresentou as maiores taxas de agitação psicomotora e 3,8 vezes mais chance de tentativas de suicídio que *deprimidos agitados*. A depressão agitada, psicótica ou não, foi uma forma de estado misto observada no curso do TAB I (Akiskal et al., 1998; Alderfer et al., 2003). Akiskal, Benazzi (2003) relataram uma associação de agitação psicomotora com o TAB, na tentativa de validar o estado misto depressivo através de características demográficas e clínicas, curso e história familiar. Compararam pacientes com depressão maior e TAB tipo II pelo DSMIV e definiram o estado misto pela presença de depressão associada a pelo menos 3 sintomas maníacos: o risco de agitação psicomotora foi 30 vezes maior no quadro misto, e esteve mais associado a TAB tipo II, sexo feminino, sintomas depressivos atípicos e história familiar de TAB. Em estudo mais recente, separaram o estado misto com irritabilidade de outro subtipo, com agitação e pensamento acelerado, ambos presentes em sujeitos com depressão maior (N = 130) e BP II (N = 206); 23 % dos deprimidos e 76,9 % dos BP II tinham estados mistos caracterizados pela

combinação de ambos subtipos, irritabilidade, agitação psicomotora e aceleração de pensamentos (Benazzi et al., 2004).

Outro aspecto clinicamente relevante nas características clínicas das classes foi a frequência maior dos sintomas depressivos nos bipolares. Este achado não encontrou respaldo no estudo de Szadoczky et al. (1998), que compararam o risco de sintomas depressivos entre sujeitos com depressão maior e depressão bipolar, e observaram mais insônia, falta de energia, redução do interesse e da concentração, e lentidão do pensamento nos sujeitos com depressão maior pelo DSM-III-R. Destes, o único sintoma mais frequente nos *deprimidos agitados* que na classe de *bipolares* foi a insônia. Nos estudos de classes latentes de depressão, a gravidade sintomatológica foi definida pela maior frequência dos sintomas, mais consequências, taxas maiores de comorbidades e história familiar de transtornos associados ao uso de álcool e drogas (Sullivan et al., 1998).

As classes encontradas, principalmente a de *bipolares*, compartilharam características clínicas observadas em amostras clínicas e epidemiológicas e em parte nos estudos de ACL na depressão, apontando para sua importância clínica. A associação da classe de *bipolares* com sintomas atípicos corrobora evidências levantadas na literatura a respeito de uma associação entre bipolaridade e depressão atípica. A agitação psicomotora presente nos *deprimidos agitados* poderia representar sintomatologia depressiva mista, mas não houve associação com aceleração de pensamentos, o que não descarta a hipótese, pois não houve entrevista clínica. As alterações psicomotoras, tanto

agitação, como lentificação, separaram as classes depressivas *afetivos leves* e *deprimidos agitados*, sugerindo que seria útil investigar a relevância clínica destes sintomas como especificadores de gravidade.

6.2.3. Características Demográficas

A classe dos *bipolares* se assemelhou aos grupos do espectro bipolar quanto à relação entre gêneros, idade média mais jovem e maior nível de escolaridade. Também se igualaram nas maiores frequências de não casados e de separados/divorciados, apesar de não se poder descartar a idade mais jovem como um fator de confusão. Contudo, a frequência menor de casados e maior de separados e divorciados foi encontrada em bipolares de outros estudos populacionais (Szadoczky et al, 1998; ten Have et al, 2003) e clínicos (Kupfer et al, 2002), refletindo conseqüências da sintomatologia. Os *deprimidos agitados* tiveram uma preponderância de mulheres, eram mais velhos, mas também apresentaram elevadas taxas de separação e divórcio. Estes achados lembram as características classicamente encontradas em comparações entre pacientes com TAB e deprimidos não-bipolares, reiterando a importância clínica das classes reveladas na ACL (Goodwin e Jamison, 1990).

6.2.4. Conseqüências

As classes não se distinguiram quanto às prevalências de sujeitos empregados. Havia uma taxa maior de pessoas da classe dos *bipolares* que ainda estudavam, mas o fato de quase 30 % deles ter abandonado o último curso que freqüentou sugeriu um comprometimento nos estudos, compatível com o encontrado nos grupos do espectro bipolar.

No que tange a procura por quaisquer serviços de saúde, todas classes afetivas evidenciaram um aumento em relação a *eutímicos*, denotando a morbidade até mesmo da classe de *afetivos leves*. O que chama atenção é o fato de que *bipolares* procuraram significativamente mais serviços médicos no último mês que os *deprimidos agitados*. O resultado corrobora a observação anterior de maior busca de atendimento médico pelos grupos bipolares mais sintomáticos e é um indício da gravidade superior da depressão associada a sintomas maníacos. Não houve maior procura de tratamento por depressão comparando sujeitos bipolares e com depressão maior no estudo de Angst et al. (2003). Dentre os estudos de ACL em deprimidos, a procura de auxílio foi maior nas classes sintomáticas, em decorrência da sintomatologia depressiva no último ano (Kendler et al., 1996) e ao longo da vida (Sullivan et al., 1998).

Era de se esperar que as classes sintomáticas tivessem mais risco de suicídio. Também se esperaria mais idéias de morte nos *bipolares* e *deprimidos agitados* que nos *afetivos leves*, por serem classes mais graves. Surpreende,

entretanto, o risco 4 vezes maior de tentativas de suicídio na classe de *bipolares* em relação aos *deprimidos agitados*, reiterando a importância do diagnóstico do espectro bipolar. Rihmer e Pestalicy (1999) revisaram 6 estudos e observaram a frequência de tentativas de suicídio em 24 % dos bipolares tipo II e 12 % dos sujeitos com depressão maior. Este achado não foi confirmado por Angst et al. (2003), em cuja amostra 28,1 % dos bipolares síndrômicos e subsíndrômicos, e 23,8 % dos deprimidos haviam tentado o suicídio. É possível que o risco aumentado se devesse as comorbidades: comparando sujeitos TAB II com e sem comorbidades, 45 % dos primeiros e somente 5% dos últimos apresentaram tentativas de suicídio (Vieta et al., 2000). Em amostra clínica de 648 pacientes bipolares da “Stanley Foundation Bipolar Network”, 34 % dos que tentaram suicídio comparando com os que não o fizeram, tiveram significativamente mais história pessoal e familiar de abuso de drogas e suicídio/tentativas de suicídio (Leverich et al., 2003). Este dado é interessante, tendo em vista que na ACL de episódios depressivos do NCS observou-se maior risco de transtornos relacionados a álcool e drogas nos pais dos deprimidos das classes latentes atípicas (Sullivan et al., 1998). Seria interessante investigar a correlação entre o TAB tipo II e alcoolismo e abuso/dependência de drogas nos pais, pesquisando ativamente a presença de sintomas maníaco-depressivos nestes últimos. Além disso, apesar do risco de alcoolismo ter sido maior na classe de *bipolares* e *deprimidos agitados* que na de *afetivos leves*, ainda foi significativamente maior nos bipolares.

As taxas de significância clínica se concentraram na classe de bipolares, correspondendo à associação com os grupos do espectro bipolar. Como esta variável diz respeito aos sintomas maníacos, não foi possível compará-la com outros estudos de ACL. Contudo, levando em conta o critério de significância clínica por conta dos sintomas depressivos, poderíamos pressupor taxas significativas de consequências endossadas pelos sujeitos com depressão maior, distímia e DSS. Como as classes mais graves, de *bipolares* e *deprimidos agitados*, não se distinguiram nas prevalências das síndromes do espectro depressivo, poderíamos atribuir à sintomatologia maníaca ao longo da vida um maior sofrimento pela maior frequência dos sintomas depressivos, mais procura por auxílio médico, mais perdas escolares e maior risco de suicídio.

6.2.5. Associação com Síndromes Depressivas e Grupos do espectro Bipolar

As prevalências elevadas de depressão e distímia nos *bipolares* e *deprimidos agitados*, somadas à presença das síndromes depressivas DSS e SD, corroboraram com a hipótese de que o espectro bipolar pode ser evidenciado estatisticamente pelo método de análise de classes latentes. Na ACL dos sintomas maníacos do CIDI, a prevalência de depressão e distímia foi 3 a 4 vezes superior nas duas classes mais sintomáticas (38 % e 45,6 %) que na classe sem sintomas maníacos (12,5 %) (Moreno, Andrade, 2003).

A associação com o espectro depressivo, com características demográficas, consequências, inclusive maior risco de suicídio e uso de serviços, principalmente médicos gerais, foi semelhante entre a classe de *bipolares* e os grupos do espectro bipolar. Portanto, a ACL dos sintomas afetivos do CIDI na amostra do EAC-IPq identificou classes clinicamente relevantes, cujas características deveriam ser valorizadas na prática clínica.

6.2.6. Comorbidades

A classe de bipolares foi a que apresentou os maiores riscos de comorbidades, sugerindo um efeito deletério da sintomatologia maníaca. Pelos critérios do DSM-IV-TR, os sintomas podiam ser endossados, mesmo que fossem devidos a álcool ou drogas, ou antidepressivos. É possível haver sintomas maníacos na vigência de uma intoxicação, mas não poderíamos atribuir tal condição a toda comorbidade. Pelas evidências acumuladas acerca destas comorbidades, via de regra o uso de substâncias se deveu ou foi aumentado pelo quadro maníaco/hipomaníaco (Raimo, Schuckit, 1998; Kessler et al., 2001). Até mesmo a presença de sintomas leves, como na classe de *afetivos leves*, foi mais comórbida que a de *eutímicos*, apontando para a morbidade da sintomatologia afetiva.

Partindo-se das prevalências da classe bipolar nesta amostra, seria de pressupor que houvesse uma superposição com amostras de outros transtornos, advindos de outros estudos com análise de classes latentes.

Por exemplo, Sullivan e Kendler (1998) obtiveram 6 classes a partir de uma ACL “dos 11 transtornos psiquiátricos mais comuns” no estudo de gêmeas da Virgínia: depressão maior, TAG, agorafobia, fobia situacional, fobia de animais, fobia social, dependência a álcool e nicotina, bulimia e anorexia nervosa. Entre as classes encontradas havia as de “depressão maior com TAG” em 19 % da amostra e de “depressão altamente comórbida”, prevalente em 5 % dos sujeitos, caracterizada por: menos sujeitos casados; se casaram, tiveram maior risco de separação e divórcio; mais problemas de saúde geral; aumento de extroversão, neuroticismo, dependência interpessoal, domínio, otimismo disposicional e auto-estima. Pelo visto algumas características bipolares foram detectadas a partir das características de personalidade, porque nos demais aspectos esta classe foi comparável à dos *bipolares*.

Os estudos de ACL em deprimidos mostraram uma associação com comorbidades ansiosas e maior taxa nas classes mais graves, típicas e atípicas (Sullivan et al., 1998). Bulimia e aumento de peso (Kendler et al., 1996) e transtornos de conduta e fobia social (Sullivan et al., 1998) foram mais freqüentes em deprimidos atípicos, ao passo que ataques de pânico e transtorno do pânico, TAG e fobias em geral predominaram na classe de depressão típica (Kendler et al., 1996). As classes de sintomas mínimos/intermediários evidenciaram elevados graus de conseqüências

sindrômicas e comorbidades com transtornos de conduta, personalidade antisocial, e dependência a álcool e drogas (Sullivan et al., 1998). De modo semelhante, na classe de *afetivos leves*, caracterizada por uma prevalência do grupo SM 50 % maior que na classe de *deprimidos agitados*, chamou a atenção o maior risco de dependência nicotínica e abuso de álcool, além de transtornos ansiosos. Comorbidades com comportamentos antisociais e infrações legais, bem como maior freqüência de prisões foi encontrada em bipolares dos estudos epidemiológicos de Angst et al. (2003) e Calabrese et al. (2003). Em estudos de adolescentes com TAB e sintomas subsindrômicos de TAB, transtornos de conduta via de regra foram diagnosticados e freqüentemente associados ao uso e dependência de substâncias (Carlson, Kashani, 1988; Lewinsohn et al., 1995; Johnson et al., 2000). Em análise de classes latentes de indivíduos com alcoolismo e agressividade, encontrou-se significativamente mais história familiar de alcoolismo na classe de adultos antissociais agressivos. Foi mencionado acima que pacientes com TAB (Leverich et al., 2003) e pertencentes à classe de depressão atípica (Sullivan et al., 1998) apresentavam mais história familiar de alcoolismo.

Um dos únicos estudos com ACL em nosso meio foi adotado no sintomas físicos do CIDI, que geraram o diagnóstico de transtorno somatoforme no EAC-SP, no qual Tófoli (2004) encontrou duas classes, de somatizadores e de não somatizadores. Os primeiros tiveram risco maior de transtornos mentais, inclusive depressivos, mas, dado o pequeno número, não avaliou sujeitos com TAB. Aparentemente o TS se correlaciona com sintomas depressivos graves e

sintomas maníacos, pois houve maior risco apenas nas classes de *bipolares* e *deprimidos agitados*.

A caracterização da classe de *bipolares* como sendo a de maior risco de comorbidades contribuiu para confirmar a noção levantada a partir do estudo dos grupos do espectro bipolar, de que a sintomatologia maníaca agrega sintomas e transtornos psiquiátricos de todo tipo. Portanto, mais do que considerar as comorbidades simplesmente condições associadas, deve-se cogitar a hipótese da bipolaridade estar causando, mantendo ou desencadeando a multiplicidade psicopatológica.

As informações acerca de idade mais jovem, mais ruptura conjugal, conseqüências, risco de suicídio e comorbidades em graus variáveis de sintomatologia maníaco-depressiva sugerem que os subtipos do espectro bipolar, bem como as classes latentes mais sintomáticas, tenham *utilidade clínica* (Kendell, Kablensky, 2003), uma vez que permitiram “fornecer propostas testáveis sobre correlatos biológicos e sociais”.

7. CONCLUSÕES

- Foi possível estimar uma prevalência de 8,3 % para o espectro bipolar na amostra do EAC-IPq São Paulo, que não foi abarcada pelo DSMIIIIR
- Até mesmo a presença de 3 sintomas simultâneos foi clinicamente relevante
- O espectro bipolar pode ser representado por condições de gravidade crescente, como os grupos desta tese
- A associação de subtipos depressivos aos grupos do espectro bipolar e às classes latentes contribuiu para corroborar com a hipótese de que se trata efetivamente de tipos pertencentes ao espectro bipolar em um sentido mais amplo.
- A relevância clínica do espectro bipolar foi demonstrada através de maior uso de serviços, risco de suicídio, comorbidades conseqüências devido aos sintomas maníacos
- A maior parte dos sujeitos bipolares da população não tem as formas graves, mas sofre pela não identificação
- Existe uma lacuna diagnóstica e terapêutica a ser preenchida em relação aos sujeitos do espectro bipolar
- No caso do espectro bipolar, outro critério, que não o de significância clínica deve ser usado para separar transtornos de síndromes

- A identificação de bipolares tipo I e II poderia reduzir custos com consultas e tratamentos médicos desnecessários, permitindo uma adequada alocação de recursos
- Deve-se investigar sempre a presença de sintomas maníacos em transtornos ansiosos, relacionados a substâncias, bulimia e transtorno somatoforme, para prevenir consequências
- O espectro bipolar foi evidenciado estatisticamente através de uma análise de classes latentes
- A prevalência da classe de bipolares reforça a presença e a importância do espectro bipolar estimado nos grupos
- A presença de agitação psicomotora e de sintomas depressivos atípicos deve alertar o clínico para a gravidade e para um subtipo de depressão bipolar, respectivamente
- Estudos sobre a genética do TAB devem levar em conta a presença do espectro bipolar
- São necessárias campanhas de saúde pública para identificação precoce dos sintomas maníacos, a fim de prevenir as consequências
- Os dados alertam para a relevância clínica e de saúde pública, mesmo dos casos com sintomas maníacos subsindrômicos

8. ANEXOS

ANEXO 1 – Perguntas da sessão de depressão da entrevista CIDI 1.1

E1 Em toda a sua vida, alguma vez teve duas semanas ou mais quando quase todo dia você se sentia triste, aborrecido(a) , deprimido(a)?

E2 Alguma vez em sua vida, teve dois anos ou mais, em que se sentiu deprimido(a) ou triste a maioria dos dias, mesmo sentindo-se bem algumas vezes?

A. Alguma vez ocorreu um período de 2 anos como esse, no qual não se sentiu bem em nenhum momento, nem por 2 meses seguidos?

Sx = aquele período em que se sentia deprimido(a).

SE NÃO FOR CODIFICADO 5 PULE PARA E7.

INIC: Quantos anos tinha no início do seu primeiro período de dois anos ou mais em que se sentiu triste?

ULT VEZ: Quando seu último período como esse terminou?

E7 Alguma vez houve um período de duas semanas ou mais em que tenha perdido (perdeu) o apetite? PODE SER POSITIVO MESMO QUE NORMALMENTE.

A. Durante este/ algum deste(s) episódio(s) perdeu seu apetite completamente?

E8 Já perdeu (perdeu) peso sem querer pelo menos um quilo por semana durante várias semanas (ou 4,5 quilos ao todo)?

SE NÃO CODIFICOU 5*, SALTE P/ E9.

A. Durante este(s) período(s) quantos quilos perdeu?

E9 Houve um período que durou pelo menos 2 semanas, em que teve aumento de apetite, sem ser quando estava crescendo (ou gravidez)?

E10 Já teve um período em que começou a comer tanto (comia tanto) que engordou pelo menos 1 quilo/semana por várias semanas (ou 4,5 quilos ao todo)? MARCAR 1 SE FOR REAÇÃO APÓS DESNUTRIÇÃO.

SE NÃO CODIFICOU 5*, SALTE P/ E11.

A. Durante qualquer período como este (durante aquele período) quantos Kg ___/___ quilos você ganhou? (SE HOUVE MAIS QUE UM PERÍODO, REGISTRE O DE MAIOR GANHO).

E11 Já houve período de 2 semanas ou mais em que quase toda noite você tinha dificuldade em adormecer?

SE NÃO CODIFICOU 5*, SALTE P/ E12.

- A. Houve alguma vez um período de duas semanas ou mais em que quase todas as noites você levou pelo menos duas horas para adormecer?

E12 Alguma vez houve duas semanas ou mais em que quase toda noite tinha problema para permanecer dormindo?

SE NÃO CODIFICOU 5*, SALTE P/ E13.

- A. Alguma vez teve um período de 2 semanas ou mais, onde quase toda noite você ficava na cama acordado(a) por mais de duas horas?

E13 Alguma vez teve 2 semanas ou mais onde quase toda noite tinha problema de acordar muito cedo?

SE NÃO CODIFICOU 5*, SALTE P/ E14.

- A. Alguma vez teve um período de 2 semanas ou mais em que quase toda manhã acordou pelo menos 2 horas antes do que queria?

E14 Alguma vez teve 2 semanas ou mais onde quase todos os dias estava dormindo demais?

E15 Alguma vez houve um período que durou 2 semanas ou mais onde sentiu que perdeu as energias ou sentia-se esgotado(a) a maior parte do tempo mesmo que não estivesse trabalhando muito?

SE NÃO CODIFICOU 5*, SALTE P/ E16.

A. Alguma vez esteve completamente sem energia por 2 semanas ou mais?

E16 Alguma vez por duas semanas ou mais, sentiu-se particularmente mal quando se levantava, mas melhorava com o decorrer do dia?

E17 Alguma vez houve um período de 2 semanas ou mais onde quase todos os dias você falava ou se movimentava mais devagar que o normal?

SE NÃO CODIFICOU 5*, SALTE P/ E18.

A. Durante este ou algum destes períodos alguém mais notou que estava falando ou movendo-se lentamente?

E18 Alguma vez houve um período de 2 semanas ou mais onde quase todos os dias você tinha de ficar se movimentando todo tempo, isto é, não conseguia ficar quieto e andava de um lado para o outro?

E19 Alguma vez houve um período de muitas semanas quando seu interesse por sexo estava muito menor do que o habitual?

SE NUNCA HOUVE NENHUM INTERESSE, PRB 6 E PULE PARA Q.E20, SE NÃO CODIFICAR 5, SALTE PARA E20.

A. Alguma vez perdeu completamente seu interesse por sexo?

E20 Alguma vez por um período de 2 semanas ou mais perdeu seu interesse na maioria das coisas como trabalho ou passatempos ou nas coisas que geralmente faz para se divertir?

SE NÃO MARCAR 5, SALTE P/ E21.

A. Alguma vez perdeu completamente (perdeu) todo seu interesse em coisas como trabalho ou passatempos ou coisas que geralmente faz para divertir-se?

E21 Alguma vez por um período de 2 semanas ou mais perdeu (perdeu) a capacidade de sentir prazer quando coisas boas aconteciam, como vencer alguma coisa ou ser elogiado ou cumprimentado?

E22 Alguma vez por um período de 2 semanas ou mais quase todo dia sentiu-se

a) sem valor

b) pecador(a)

c) culpado(a)

SE COD. ALGUM 5 PERGUNTE: Houve alguma razão em particular para se sentir (sem valor/pecador(a)/culpado(a)?

SE SEM VALOR FOR CODIFICADO 1, SALTE P/ E23.

- A. Alguma vez sentiu-se completamente sem valor durante vários dias ou mais?

E23 Alguma vez por uma semana ou mais sentiu que era inferior ou não tão bom quanto as outras pessoas?

E24 Alguma vez houve um período de 2 semanas ou mais em que teve tão pouca confiança em si próprio que nem tentaria dar opinião sobre qualquer assunto?

SE NÃO MARCAR 5, SALTE P/ E25.

- A. Alguma vez por um período de 2 semanas ou mais perdeu inteiramente a confiança em si próprio?

E25 Houve alguma vez um período de 2 semanas ou mais em que quase todos os dias você tinha muito mais trabalho para se concentrar do que é normal para você?

- A. Alguma vez houve um período de 2 semanas ou mais onde era incapaz (era incapaz) de ler coisas que geralmente interessam a você

ou assistir televisão ou filmes que habitualmente gosta, porque não conseguia prestar atenção?

E26 Alguma vez por duas semanas ou mais quase todos os dias seus pensamentos vinham muito mais lentos do que o habitual ou pareciam confusos?

E27 Alguma vez por duas semanas ou mais quase todo dia (tinha) dificuldades de decidir sobre coisas que normalmente não teria trabalho para decidir?

SE NÃO MARCAR 5, SALTE P/ E28.

A. Alguma vez houve um período (2 semanas ou mais) quando você estava completamente incapaz de decidir sobre coisas que habitualmente não tinha trabalho para decidir?

E28 Alguma vez houve um período de 2 semanas ou mais em que pensou muito sobre a morte, a sua própria ou a de outra pessoa, ou sobre a morte geral?

E29 Alguma vez houve um período de 2 semanas ou mais em que você se sentiu com vontade de morrer?

E30 Alguma vez sentiu-se (sentiu-se) tão por baixo que pensou em cometer suicídio?

E31 Alguma vez tentou o suicídio?

E32 ENTREVISTADOR: FORAM MARCADOS 5* EM MAIS DE 3 ITENS DESDE A Q.E.7?

E33 E1 (TRISTE OU DEPRIMIDO) OU E20 (PERDA DE INTERESSE) FORAM CODIFICADOS PRB 5/5*?

E34 Disse que houve um período que sentiu-se (deprimido(a)/ com perda de interesse/ OU UM EQUIVALENTE PRÓPRIO) e também disse que teve outros problemas como (Liste 5* de E7-E31).

Alguma vez houve um período onde os sentimentos de (depressão/ perda de interesse ou EQUIVALENTE PRÓPRIO) e alguns daqueles outros problemas aconteceram juntos, isto é, juntos no mesmo mês?

A. Então houve um período onde sentiu-se (depressão/ perda de interesse/ ou EQUIVALENTE PRÓPRIO) ao mesmo tempo em que estava com algum destes outros problemas?

E35 INIC/ULT VEZ: Quando foi a (primeira/última) vez que teve um período de 2 semanas ou mais onde algum destes problemas e também sentiu-se com falta de interesse, deprimido(a) (ou EQUIVALENTE PRÓPRIO)?

SALTE P/ E38

E36 Disse que houve períodos onde (LISTE PRB 5*s ENTRE E7-E31).

Alguma vez houve um período onde vários destes problemas ocorreram juntos, isto é, juntos no mesmo mês?

A. quando estava com alguns destes problemas nestes períodos estava sentindo-se bem ou sentindo-se por baixo, desanimado(a), aborrecido(a) ou interessado(a) por tudo?

E37 INIC/ULT VEZ: Quando foi a (primeira/última) vez que teve um período de 2 semanas ou mais onde teve vários destes problemas e também sentiu-se por baixo, desanimado ou desinteressado por tudo?

E38 Quando foi o maior período que já teve onde sentiu-se (deprimido(a) ou SEU PRÓPRIO EQUIVALENTE) ou perda de interesse e teve vários destes problemas ao mesmo tempo? SE TODA A VIDA OU MAIS DO QUE 19 ANOS, ENTRE 996.

(ANOS X 52 = Nº DE SEMANAS).

SE 1 A 13 DIAS, CODIFICAR 001, E SALTE P/ F1. SE MENOS QUE 24 SEMANAS PULE P/ Q.E.41 SE 24 A 104 SEMANAS, PULE P/ Q.E.40; SE 2 ANOS OU MAIS, PERGUNTE E39 INIC/ULT VEZ.

E39 INIC: Que idade tinha quando teve início seu 1º período de 2 anos ou mais em que sentiu-se deprimido(a) ou perdeu o interesse e teve vários destes problemas ao mesmo tempo?

ULT VEZ: Quando terminou seu último período como este?

E40 CHEQUE SE D15 = 5 (PREOCUPAÇÃO PERSISTENTE SOBRE VÁRIAS COISAS), E PERGUNTE E40; OUTROS SALTE P/ E41.

Você disse antes que houve um longo período em que esteve ansioso(a) e preocupado(a) por várias coisas diferentes.

Todo este período no qual se sentia ansioso(a) e preocupado(a) ocorreu durante o tempo em que você se sentia deprimido(a) ou tinha perda de interesse?

E41 Agora eu gostaria de perguntar sobre períodos onde sentiu-se deprimido(a) (OU SEU EQUIVALENTE) e teve alguns destes outros problemas como (LISTE ALGUM ITEM CODIFICADO PRB 5* DE 2 OU 3 PARTES CONTIDAS ENTRE E7-E31). Na sua vida quantos períodos como este ocorreram, que duraram 2 semanas ou mais)? SE 96 PERÍODOS OU MAIS, ENTRE 96.

SE SOMENTE UM PERÍODO, SALTE P/ E42.

- A. Entre (algum) destes períodos estava sentindo-se bem por pelo menos alguns meses?
- B. Entre (algum) destes períodos estive totalmente capaz de trabalhar e conviver bem com as pessoas?
- C. Este período “normal” durou pelo menos 2 meses?

E42 Alguma vez estive num hospital num período de 24 horas devido a uma crise ou devido a se sentir deprimido(a) ou por ter perda de interesse?

E43 Contou ao médico sobre algumas destas crises?

- 1. Contou a algum profissional sobre alguma destas?
- 2. Tomou medicação mais de uma vez devido a alguma daquelas crises?
- 3. Qualquer uma dessas crises interferiu muito em sua vida, trabalho ou atividades?

4. Houve alguma crise tão forte que manteve você sem ir ao trabalho, ou sem ver amigos ou parentes?

E44 a E49 referem-se ao número de períodos e gravidade

PRB5 = sim; PRB1 = não

ANEXO 2 – Perguntas da sessão de mania da entrevista CIDI 1.1

- F1 Alguma vez houve um período de pelo menos 2 dias no qual ficou tão feliz ou excitado(a) que lhe trouxe problemas, ou que sua família ou amigos ficaram preocupados com isto, ou que um médico disse que estava maníaco(a)?
- F2 Alguma vez houve um período de vários dias em que ficou tão irritável, que jogou ou quebrou coisas, bateu em alguém ou gritou com pessoas?
- F3 Alguma vez houve um período, no qual você esteve muito mais ativo que normalmente, que sua família ou amigos ficaram preocupados com isto? Se codificado PRB5, pergunte: Você era capaz de ficar ativo daquela forma sem ficar cansado?
- F4 Se E18 (“movimentando-se e caminhando todo tempo”) codificado PRB5, codifique “5” sem perguntar: alguma vez houve período no qual você não podia (não era capaz de) permanecer sentado(a) e andava de um lado para outro?
- F5 Já houve um período no qual você gastou dinheiro demais, esbanjava tanto dinheiro que isso causou a você ou a sua família problemas financeiros, ou houve um período no qual tomou decisões erradas a respeito de dinheiro?

F6 Alguma vez houve um período, no qual seu interesse por sexo ficou muito mais forte que o usual, que até queria ter relações sexuais muito mais freqüentemente que o normal para você ou com pessoas pelas quais você normalmente não se interessaria?

SX: interesse exacerbado em sexo

F7 Alguma vez houve um período, no qual você falava tão rápido que as pessoas diziam que não podiam entendê-lo ou que você tinha que ficar falando o tempo todo?

F8 Alguma vez houve um período, no qual os pensamentos corriam tão rápido na sua cabeça que você não conseguia acompanhá-los?

SX: seus pensamentos correndo

F9 Alguma vez houve um período, no qual se sentiu com dons ou poderes especiais para fazer coisas que os outros não podiam fazer ou que era uma pessoa especialmente importante?

F10 A ENTREVIST.: F9 foi codificada PRB 5?

B O “R” declara espontaneamente ser realmente uma pessoa que não poderia ser (ex. Jesus ou conselheiro do Presidente)?

C O “R” declara espontaneamente ter poderes especiais que não poderia ter (ex.: controlar a política exterior ou ler pensamentos)?

F11 Alguma vez houve período no qual você dificilmente dormia, mas mesmo assim não se sentia cansado(a) ou com sono?

F12 Alguma vez houve um período, no qual você ficava tão facilmente distraído que qualquer interrupção podia fazê-lo(a) perder idéias?

F13 Entrevistador: há 2 ou mais PRB 5 codificados em F3-F12?

F14 Se F1 (feliz ou excitado) ou F2 (irritável) foi codificada PRB 5?

F15 Você disse que já houve um período no qual sentiu-se (feliz/excitado/irritável/ propenso a discutir/ OU EQUIVALENTE PRÓPRIO) e também disse que já teve sentimentos ou experiências como (ENUMERE PRB 5 EM F3-F12). Alguma vez houve um período no qual os sentimentos de estar (excitado ou irritado ou propenso a discutir/EQUIVALENTE PRÓPRIO) e alguns destes ou outros sentimentos ou experiências ocorreram ao mesmo tempo?

A. Então nunca houve um período no qual você sentiu-se (muito feliz/ excitado/ irritado/ propenso a discutir/EQUIVALENTE PRÓPRIO) ao mesmo tempo em que estava tendo alguma destas outras experiências?

F16INIC.: Quando foi a primeira vez que você teve um período no qual você estava (muito feliz/excitado/irritado/propenso a discutir/ EQUIVALENTE PRÓPRIO) ao mesmo tempo em que tinha algum destes outros sentimentos ou experiências?

ULT.VEZ: Quando acabou seu último período como esse?

SALTE PARA F19

F17 Disse que teve períodos em que (ENUMERE TODOS OS 5'S EM F3-F12). Alguma vez houve um período no qual alguns desses sentimentos ou experiências ocorreram ao mesmo tempo?

A. Quando você se sentia assim, você ficava feliz ou excitado de modo pouco usual ou muito irritável ou com vontade de brigar ou discutir?

F18 INIC/ULT.VEZ: Quando foi a (primeira/última) vez em que houve um período no qual teve algum destes sentimentos ou experiências e também se sentia feliz, excitado, irritável ou debatedor?

F19 Qual foi a crise mais prolongada que você já teve quando se sentia muito alegre/excitado/ou irritável e tinha muitas dessas outras experiências como (ENUMERE VÁRIAS PRB 5 DAS Qs. F1-F12)? SE DER MAIS DE 3 ANOS, CODIFIQUE 996.

F20 Durante sua vida teve quantas destas crises?
SE 96 OU MAIS CRISES, REGISTRE 96.

F21 Alguma vez passou a noite em um hospital por causa de alguma crise como essa?

F22 1. Contou a algum médico a respeito de alguma crise como essa?
2. Falou com qualquer outro profissional sobre uma delas?

3. Tomou remédio para essa(s) crise(s) mais de uma vez?

4. Alguma dessas crises interferiu muito com a sua vida, trabalho ou atividades?

F23 a F25 referem-se ao número de períodos e gravidade

PRB5 = sim; PRB1 = não

Anexo 3 - Critérios diagnósticos do Episódio Maníaco - DSMIII-R (APA, 1987)

Nota: uma "síndrome maníaca" é definida pela inclusão dos critérios A, B e C abaixo. Uma "síndrome hipomaníaca" é definida pela inclusão dos critérios A e B, mas não C, isto é, sem comprometimento acentuado.

A. Período de humor anormalmente ou persistentemente elevado, expansivo ou irritável.

B. Durante este período de distúrbio do humor, pelo menos 3 dos seguintes sintomas persistiram (4 se o humor for apenas irritável) e estiveram presentes em um grau significativo:

- 1 auto-estima inflada ou grandiosidade
- 2 redução da necessidade de sono, por exemplo, sente-se repousado mesmo depois de horas de sono
- 3 mais loquaz que o habitual ou pressão por falar
- 4 fuga de idéias ou sensação subjetiva de que os pensamentos estão correndo
- 5 distraibilidade, isto é, a atenção é desviada com excessiva facilidade para estímulos externos insignificantes ou irrelevantes
- 6 aumento de atividade dirigida a objetivos (socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora

- 7 envolvimento excessivo em atividades prazerosas com um alto potencial para consequências dolorosas, por exemplo, envolvimento em surtos incontidos de compras, indiscrições sexuais ou negócios financeiros tolos.

C. O distúrbio do humor é suficientemente grave para causar comprometimento acentuado no funcionamento ocupacional ou no relacionamento com outros, ou para exigir a hospitalização como um meio de evitar dano a outros.

D. Em nenhum período do distúrbio houve delírios ou alucinações durante duas semanas na ausência de sintomas do humor acentuados (isto é, antes do início dos sintomas do humor ou depois de terem remitido).

E. Não superposto a esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante ou transtorno psicótico SOE.

F. Não se pode estabelecer que um fator orgânico iniciou ou manteve o distúrbio.

Nota: tratamentos antidepressivos somáticos (por ex., drogas, ECT), que aparentemente precipitam um distúrbio do humor, não devem ser considerados fatores etiológicos orgânicos.

Códigos do episódio maníaco: 5º. Dígito codifica critérios para gravidade do estado atual do transtorno bipolar, maníaco ou misto:

- 1 Leve
- 2 Moderado
- 3 Grave, sem sintomas psicóticos:
- 4 Com sintomas psicóticos: delírios,
Características psicóticas congruentes com o humor
Características psicóticas incongruentes com o humor: A ou B:
A delírios ou alucinações
B sintomas catatônicos
- 5 Em remissão parcial
- 6 Em remissão total
- 0 Inespecificado

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alderfer BS, Allen MH. Treatment of agitation in bipolar disorder across the life cycle. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(suppl 4):3-9.

Almeida-Filho N, Mari JJ, Coutinho E, França JF, Fernandes J, Andreoli SB, Busnello ED. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity: methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry*. 1997;171:524-529.

Akaike H. Factor analysis and AIC. *Psychometrika*. 1987;52:317-32.

Akiskal HS, Hantouche EG, Allilare JF, Sechter D, Bourgeois ML, Azorin JM, Chatenet –Duchene L, Lancrenon S .Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III); a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord*. 2003;73:65-74.

Akiskal HS, Benazzi F. Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Disord*. 2003;73(1-2):113-22.

Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad

clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2000;1(Suppl 59):S5-S30.

Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999;22(3):517-34. VII Review

Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull*. 1987;23:68-73.

Akiskal HS, Downs J, Jordan P, Watson S, Daugherty D, Pruitt DB. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic depressives: mode of onset and prospective course. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42:996-1003.

Akiskal HS. The bipolar spectrum-the shaping of a new paradigm in psychiatry. *Curr Psychiatry Rep*. 2002;4(1):1-3. Review

Akiskal HS. *Ed Bipolarity: beyond classic mania*. The Psychiatric Clinics of North America, Volume 22 Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1999

Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: Beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacology*. 1996;16(2) (Suppl1):4S-14S.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4 Ed (DSM-IV) Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Revised 3 ed. (DSM-III-R) Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.

Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psych Epidemiol*. 2002;37:316-25.

Angst J, Gamma A, Endrass J, Goodwin R, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Obsessive-compulsive severity spectrum in the community: Prevalence, comorbidity, and course. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254:156-64.

Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rossler W. Toward a re – definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for

bipolar – II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord.* 2003;73:133-46.

Angst J, Gamma, A, Sellaro, R, Lavori, PW, Zhang, H Recurrence of bipolar disorders and major depression – A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;253:236-40.

Angst J, Gamma A, Sellaro R, Zhang H, Merikangas K. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *J Affect Disord.* 2002;72:125-38.

Angst J, Angst F, Stassen HH. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(Suppl.2):57-62.

Angst J, Hochstrasser B. Recurrent brief depression: The Zurich study. *J Clin Psychiatry.* 1994;55(Suppl 4):3-9.

Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 1998;50:143-51.

Baillargeon J, Ducate S, Pulvino J, Bradshaw P, Murray O, Olvera F. The association of psychiatric disorders and HIV infection in a correctional setting. *Ann Epidemiol.* 2003;13(9):606-12.

Balázs J, Lecrubier Y, Csiszér N, Koszták J, Bitter I. Prevalence and comorbidity of affective disorders in persons making suicide attempts in Hungary: Importance of the first depressive episodes and of bipolar II diagnoses. *J Affect Disord.* 2003;76:113-19.

Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Epidemiol.* 1995;30:279-292.

Benazzi F, Koukopoulos A, Akiskal HS. Toward a validation of new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *European Psychiatry.* 2004;19:85-90.

Benazzi F, Akiskal HS. Refining the evaluation of bipolar II: beyond the strict Scid –CV guidelines for hypomania. *J Affect Disord.* 2003;73:33-38.

Benazzi F, Akiskal HS. The dual factor structure of self-rated MDQ hypomania: Energized-activity versus irritable-thought racing. *J Affect Disord.* 2003;73(1-2):59-64.

Benazzi F. Frequency of bipolar spectrum in 111 private practice depression outpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003; 253:203-8.

Benazzi F. Underdiagnosis of bipolar II disorders in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1130-1.

Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249:62-5. .

Bentler PM, Chou C-P. Practical issues in structural modeling. *Sociological Methods & Research*. 1987;16(1):78-117.

Biederman J, Mick E, Wozniak J, Monuteaux MC, Galdo M, Faraone SV. Can a subtype of conduct disorder linked to bipolar disorder be identified? Integration of findings from the Massachusetts General Hospital Pediatric Psychopharmacology Research Program. *Biol Psychiatry*. 2003;53:952-60.

Bijl Rv, Ravelli A, Van Zessen G. The Netherlands mental survey and incidence study (NEMESIS): Objectives and design. *Soc Psychiatry Psychiatric Epidemiol*. 1998;33:581-86.

Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: The national comorbidity survey. *Am J Psychiatry*. 1994;151:979-86.

Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatric Services*. 2001;52:51-5.

Calabrese JR, Hirschfield RMA, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck Jr PE, Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD. Impact of bipolar disorder on a US community sample. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(4):425-32.

Carlson GA, Meyer SE. Bipolar disorder in youth. *Curr psychiatry Rep*. 2000;2(2):90-4.

Carlson GA, Kashani JH. Manic symptoms in a non-referred adolescent population. *J Affect Disord*. 1988;15(3):219-26.

Cassano GB, McElroy SL, Brady K, Nolen WA, Placidi GF. Current issues in the identification and management of bipolar spectrum disorders in 'special populations'. *J Affect Disord*. 2000;59:S69-S79.

Cassano GB, Dell'Osso L, Frank E, Miniati M, Fagiolini A, Shear K, Pini S, Maser J. The bipolar spectrum: A clinical reality in search of diagnostic criteria and an assessment methodology. *J Affect Disord*. 1999a;54:319-28.

Cassano GB, Pini S, Saettoni M, Dell'Osso L. Multiple anxiety disorder comorbidity in patients with mood spectrum disorders with psychotic features. *Am J Psychiatry*. 1999b;156:474-76.

Cassano GB, Akiskal HS, Savino M, Musetti L, Perugi G, Soriani A. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: With hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord*. 1992;26:127-40.

Castle DJ, Sham PC, Wessely S, Murray RM. The subtyping of schizophrenia in men and women: a latent class analysis. *Psychol Med*. 1994;24:41-51.

Chen Y-W, Dilsaver SC. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: Evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Am J Psychiatry*. 1995;152:280-2.

Cruess DG, Evans DI, Repetto MJ, Gettes D, Douglas SD, Petitto JM. Prevalence, diagnosis, and pharmacological treatment of mood disorders in HIV disease. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):307-16.

Daniels BA, Kirkby KC, Mitchell P, Hay D, Bowling A. Heterogeneity of admission history among patients with bipolar disorder. *J Affective Disorder*. 2003;75:163-70.

Dell'Osso L, Armani A, Rucci P, Frank E, Fagiolini A, Corretti G, Shear MK, Grochocinski VJ, Maser JM, Endicott J, Cassano GB. Measuring mood

spectrum: Comparison of interview (SCI-MOODS) and self-report (MOODS-SR) Instruments. *Comp Psychiatry*. 2002;43(1):69-73.

Doughty CJ, Wells JE, Joyce PR, Olds RJ, Walsh AES. Bipolar-panic disorder comorbidity within bipolar disorder families: A study of siblings. *Bipolar disord*. 2004;6:245-52.

Dunner DL, Tay LK. Diagnostic reliability of the history of hypomania in bipolar II patients and patients with major depression. *Comp. Psychiatry*. 1993;34(5):303-07.

Dunner DL. Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder. *Bipolar Disord*. 2003;5: 456-63.

Dunner DL. *Diagnostic Revisions for DSM-IV*. In: Goodnick PJ. Mania - Clinical and research perspectives. 5 ed. Washington, DC; London, England: American Psychiatric Press;1998.

Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry*. 1976;11:31-42.

Eaton WW, Dryman A, Sorenson A, McCutcheon A. DSMIII major depressive disorder in the community: A latent class analysis of data from the NIMH epidemiologic catchment area programme. *British*. 1989;155:48-54.

Fagiolini A, Dell’Osso L, Pini S, Armani A, Bouanani S, Rucci P, Cassano GB. Validity and reliability of a new instrument for assessing mood symptomatology: The Structured Clinical Interview for Mood Spectrum (SCI-MOODS). *International J Methods Psychiatric Research*. 1999;8(2):71-82.

Faravelli C, Incerpi G. Epidemiology of affective disorders in Florence – Preliminary results. *Acta Psychiatr Scand*. 1985;72:331-3.

Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA Jr, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;26(1):57-63.

Fekadu A, Shibre T, Alem A, Kebede D, Kibreab S, Negash A, Owen MJ. Bipolar disorder among an isolated island community in Ethiopia. *J Affective Disord*. 2004;80:1-10.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview For DSM-IV Axis I Disorders-Clinician Version*. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1997.

Fossati A, Maffei C, Bagnato M, Donati D, Namia C, Novella L. Latent structure analysis DSM-IV borderline personality disorder criteria. *Comp. Psychiatry*. 1999;10(1):72-9.

Frank E, Cyranowski JM, Rucci P, Shear MK, Fagiolini A, Thase ME, Cassano GB, Grochocinski VL, Kostelnik B, Kupfer DJ. Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:905-11.

Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman b, Frazier J, Williams M, Heath J. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent Bipolar Disorder with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37:171-8.

Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's Disease" and beyond: Misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry*. 2002; 47:125-34.

Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatric Practice*. 2001;7:287-97.

Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:804-808.

Goodman LA. Exploratory latent structure analysis using both identifiable and unidentifiable models. *Biometrika*. 1974;61(2):215-31.

Goodwin RD, Hoven CW. Bipolar – panic comorbidity in the general population: Prevalence and associated morbidity. *J Affect Disord*. 2002;70:27-33.

Goodwin RD; Hamilton SP. The early-onset fearful panic attack as a predictor of severe psychopathology. *Psychiatry Research*. 2002;109:71-9.

Goodwin RD, Hamilton SP. Panic attack as a marker of core psychopathological processes. *Psychopathology*. 2001;34:278-88.

Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness*. New York. Oxford University Press, 1990.

Hantouche EG, Angst J, Demonfaucon C, Perugi G, Lancrenon S, Akiskal HS. Cyclothymic OCD: A distinct form? *J Affect Disord*. 2003; 75:1-10.

Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire J-F, Sechter D, Azorin J-M, Bourgeois M, Fraud J-P, Chatenet-Duchene L. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: Data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord*. 1998;50:163-73.

Henry C, Van De Bulke D, Bellivier F, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. Anxiety disorders in 318 bipolar patients: Prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:331-5.

Hirschfeld RMA, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck Jr PE, Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003a;64:53-9.

Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: How far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003b;64:161-74.

Hirschfeld RMA, Williams JBW, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, Lewis L, McElroy SL, Post RM, Rapport DJ, Russell JM, Sachs GS, Zajecka J. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: The mood disorder questionnaire *Am J Psychiatry*. 2000;157:1873-5.

Hirschfeld RMA. Bipolar spectrum disorders: improving its recognition and diagnosis. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl14):5-9.

Johnson JG, Cohen P, Brook JS. Associations between bipolar disorder and other psychiatric disorders during adolescence and early adulthood: A community – based longitudinal investigation. *Am J Psychiatry*, 2000;157:1679-81.

Jonas, BS, Brody, D, Roper, M, Narrow, WE. Prevalence of mood disorders in a national sample of young American adults. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2003;38:618-24.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, Solomon DA, Keller MB. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord.* 2003a;73(1-2):19-32.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Ackeller LMB. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003b;60:261-69.

Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, Endicott J, Keller M. Long-term symptomatic status of bipolar I vs bipolar II disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2003c;6:127-37.

Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord.* 2003;73:123-31.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly

symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(6):530-7.

Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord*. 1997;45:5-18.

Keck PEJr, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, Bourne ML, Haggard P. 12 – Month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*. 1998;155:646-52.

Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry*. 2003;160:4-12.

Kendler SK, Karkowski LML, Walsh D. The structure of Psychosis Latent class analysis of probands from the Roscommon family study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:492-99.

Kendler Sk, Lindon JE, Walters EE, Neale MC, Heath AC, Kessler RC. The identification and validation of distinct depressive syndromes in a population-based sample of female twins. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:391-9.

Kessler RC, Andrade LH, Bijl RV, Offord DR, Demler OV, Stein DJ. The effects of co-morbidity on the onset and persistence of generalized anxiety disorder in the ICPE surveys. *Psychol Med.* 2002;32:1213-25.

Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Andrade L, Bijl R, Borges G, Caraveo-Anduaga JJ, Dewit DJ, Kolody B, Merikangas KR, Molnar BE, Vega WA, Walters EE, Wittchen H-U, Ustun TB. Mental – substance comorbidities in the ICPE surveys (English). *Psychiatria Fennica.* 2001;32(suppl 2):62-79.

Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med.* 1997;27:1079-89.

Kessler RC, Stang P, Wittchen H-U, Stein M, Walters EE. Life co – morbidities between social phobia and mood disorders in the US National Comorbidity Survey. *Psychol Med.* 1999;29:555-67.

Kessler RC, Macgonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen H-U, Kendle KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(1):8-19.

Kish L. *Survey sampling.* New York: John Wiley and Sons Inc; 1965.

Kraepelin E. *MANIAC – DEPRESSIVE INSANITY AND PARANOIA*.

Translated by RM Barclay, Edited by GM Robertson. Edinburgh: E& S Livingstone, 1921.Reprinted New York: Arno Press, 1976.

Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Clus PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individual in a bipolar case registry. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(2):120-5.

Leonhard, K. *Aufteilung der endogenen psychosen und ihre differenzierte aetiologie*. Akademie. Berlin: 1986. v 1.

Leverich GS, Altshuler L, Frye MA, Suppes T, Keck Jr PE, McElroy SL, Denicoff KD, Obrocea G, Nolen WA, Kupka R, Walden J, Grunze H, Perez S, Luckenbaugh DA, Post RM. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar network. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(5):506-15.

Lewinsohn PM, Klein D, Seeley J. Bipolar Disord in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*.1995;34(4):454-63.

Lewinsohn PM, Seeley JR, Klein DN. Bipolar Disorder during adolescence *Acta Psychiatry Scand*. 2003;108(supp 418):47-50.

Lopes CS. Reliability of the Brazilian version of the CIDI in a case-control study of risk factors for drug abuse among adults in Rio de Janeiro. *Bull Pan Am Health Organ*. 1994;28:34–41.

Low NCP, du Fort GG, Cervantes P. Prevalence, clinical correlates, and treatment of migraine in bipolar disorder. *Headache*. 2003;43:940-9.

MacQueen GM, Marriott M, Begin H, Robb J, Joffe RT, Young LT. Subsyndromal symptoms assessed in longitudinal, prospective follow-up of a cohort of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2003;5:349-55.

McCutcheon AL. *Latent Class Analysis*. Sage University Paper. Newbury Park: Sage Publications.

Maier HR. The distinction of bipolar II disorder from bipolar I and recurrent unipolar depression: results of a controlled family study. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;87:279-84.

Magidson J, Vermunt JK. Latent class factor and cluster models, bi-plots, and related graphical displays. *Sociological Methodology*. 2001; 31:223-64.

McElroy SL, Kotwl R, Malhotra S, Nelson EB, Keck Jr PE, Nemeroff CB. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental Health professional. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:634-651.

Miranda CT, Mari JJ, Ricciardi A, Arruda ME. *Patients' reactions to the CIDI in Brazil*. In: Stefanis CN, Rabavillas AD, Soldatos CR(eds) *Psychiatry: A world in perspective*. Elsevier: Amsterdam, p.133-7.

Montgomery SA, Keck PE. First international exchange on bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2000;59:S81-S8.

Moreno DH, Andrade LH. *Prevalence and characteristics of the bipolar spectrum in a sample of dfied area of the city of São Paulo*. Poster Apresentado na 5ª conferência Internacional sobre transtorno bipolar, de 14 a16 de junho de 2003, em Pittsburgo, EUA.

Narrow WE, Rae DS, Robins LN, Regier DA. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys estimates. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:115-123.

Nestadt G, Addington A, Samuels J, Kung-Y, Bienvenu J, Riddle M, Grados M, Hoehn-Saric R, Cullen B. The identification of OCD-related subgroups based on comorbity. *Biol Psychiatry*. 2003;53:914-20.

Neuman RJ, Heath A, Reich W, Bucholz KK, Madden PAF, Sun L, Todd RD, Hudziak JJ. Latent class analysis of ADHD and comorbid symptoms in a population sample of adolescent female twins. *J Child Psychol Psychiatr*. 2001;42(7):933-42.

Oliver JM, Simmons ME. Affective disorders and depression as measured by the diagnostic interview schedule and the beck depression inventory in an unselected adult population. *J Clinical Psychology*. 1985;41(4):469-77.

Organização Mundial da Saúde. *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10*. 10 ed. Porto Alegre: Artes Médicas;1993.

Peralta V, Cuesta MJ. Lack of insight in mood disorders. *J Affect Disord*. 1998;49:55-8.

Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, Cecconi D, Mastrocinque C, Patro A, Vignoli S, Bemi E. The high prevalence of “soft” bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry*. 1998;39(2):63-71.

Perugi G, Akiskal HS, Rossi L, Paiano A, Quilici C, Madaro D, Musetti L, Cassano GB. Chronic mania: Family history, prior course, clinical picture and social consequences. *British*. 1997;173:514-8.

Pliszka SR, Sherman JO, Barrow MV, Irick S. Affective disorder in juvenile offenders: A preliminary study. *Am J Psychiatry*. 2000;157:130-2.

Quanbeck CD, Stone DC, Scott CL, McDermott BE, Altshuler LL, Frye MA. Clinical and legal correlates of inmates with bipolar disorder time of criminal arrest. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(2):198-203.

Raimo EB, Schuckit M. Alcohol dependence and mood disorders. *Addictive behav.* 1998;23:933-46.

Regier DA, Boyd JH, Burke JD, Era DS, Myers JK, Kramer M, Robins LN, George LK, Karno M, Locke BZ. One – month prevalence of mental disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:977-86.

Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, Hough RL, Eaton WW, Locke BZ. The NIMH Epidemiologic Catchment Area Program – Historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry*. 1984; 41:934-41.

Rindskopf, D; Rindskopf, W. The value of latent class analysis in medical diagnosis. *Statistics in Medicine*, 1986, 5:21-7.

Rihmer Z, Szádóczy E, Füredi J, Kiss K, Papp Z. Anxiety disorders comorbidity in bipolar I, bipolar II and unipolar major depression: Results from a population-based study in Hungary. *J Affect Disord*. 2001;67:175-9.

Robins LN, Regier DA. *Psychiatric Disorders in America New York*. Free Press; 1991.

Robins LN, Helzer JE, Crougham J, Ratclif KS. National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule: Its history, characteristics and validity. *Arch Gen Psychiatric*. 1981;38:381-389.

Robins E, Guze SB. Establishment of validity in psychiatric illness: Its application to schizophrenia. *Am J Psychiatr*. 1970;26:983-7.

Rohde LA, Barbosa G, Polanczyk G, Eizirik M, Rasmussen ER, Neuman RJ, Todd RD. Factor and latent class analysis of DSM-IV ADHD symptoms in a school sample of Brazilian adolescents. *J M Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(6):711-8.

Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. PWS Publishers, Massachusetts, 2nd edition, 1986.

Rucci P, Gherardi S, Tansella M, Piccinelli M, Berardi D, Bisoffi G, Corsino MA, Pini S. subthreshold psychiatric disorders in primary care: prevalence and associated characteristics. *J Affect Disord*. 2003;76(1-3):171-81.

Shoptaw S, Peck J, Reback CJ, Rotheram-Fuller E. Psychiatric and substance dependence comorbidities, sexually transmitted disease, and risk behaviors among methamphetamine – dependent gay and bisexual men seeking outpatient drug abuse treatment. *J Psychoactive Drugs*. 2003;1(suppl 35):161-8.

Simon GE. Social and economic burden of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2003;54:208-15.

Simpson SG, Folstein SE, Meyers DA, McMahon FJ, Brusco DM, DePaulo Jr JR. Bipolar II: The most common bipolar phenotype? *Am J Psychiatry*. 1993;150(6):901-3.

Soares JC, Gershon S. The diagnostic boundaries of bipolar disorder *Bipolar Disord*. 1999;1:1-2.

Solomon A, Haaga DAF, Arnow BAA. Is clinical depression distinct from subthreshold depressive symptoms? A review of the continuity issue in depression research. *J Nerv Ment Dis*. 2001;189:498-506.

Spitzer RL, Endicott J. *Schedule for affective disorders and Schizophrenia (SDS)*. 3rd ed. New York: Biometrics Research division, New York State Psychiatric Institute; 1979.

Spitzer R L.; Endicott J.; Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, v. 35, n. 6, p. 773-82, jun., 1978

Sullivan Pf, Prescott CA, Kendler KS. The subtypes of major depression in a twin registry. *J Affect Disord*. 2002; 68:273-84.

Sullivan PF, Kendler, KS. Typology of common psychiatric syndromes: An empirical study. *British*. 1998;173:312-9.

Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, McElroy SL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Bickel M, Post RM. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*. 2001;67:45-69.

Szádóczy E, Papp Z, Vitrai J, Ríhmer Z, Füredi J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary: results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord*. 1998;50:153-62.

Ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in the Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from the Netherlands Mental health survey and incidence study (NEMESIS). *J Affect Disord*. 2002;68(2-3):203-13.

Tófoli LFF. Investigação categorial e dimensional sobre sintomas físicos e síndromes somatoformes na população geral.[tese Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.

Tondo L, Baldesarini RJ, Hennen J, Minnai GP, Salis P, Scamonatti L, Masia M, Ghiani C, Mannu P. Suicide attempts in major affective disorder patients

with comorbid substance use disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(supp2):63-9.

Vieta E, Colom F, Martinez-Aran A, Benabarre A, Reinares M, Gasto C. Bipolar II disorder and comorbidity. *Compr Psychiatry*. 2000;41(5):339-43.

Wakefield JC. Disorder as harmful dysfunction; A conceptual critique of DSM-III-R definition of mental disorder. *Psychological Review*. 1992;99(2):232-47.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hai-Gwo H, Joyce PR, Karam EG, Chung-Kyoon L, Lellouch J, Lépine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H-U, Eng-Kung Y. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996;276(4):293-9.

Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M, Bruce ML, Florio LP. Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med*. 1988;18:141-53.

Weissman MM, Myers JK. Rates and risks of depressive symptoms in a United States urban community. *Acta Psychiatr Scand*. 1978;57:219-31.

Weissman MM, Wolk S, Wickramaratne P, Goldstein RB, Adams P, Greenwald S, Neal R, Ronald D, Steinberg D. Children with prepubertal –

onset major depressive disorder and anxiety grown up. *Arch Gen Psychiatry*, 1999;56:794-801.

WHO International Consortium In Psychiatric Epidemiology – ICPE Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. *Bulletin of the World Health Organization*. 2000;78(4):413-426.

Wittchen HU. Reliability and validity studies of the WHO – Composite International Diagnostic Interview (CIDI): A critical review. *J Psychiatric Research*. 1994; 28:57-84.

World Health Organization. *Composite International Diagnostic Interview (CIDI, version 1.0)*. Geneva: World Health Organization;1990.

Young RC, Klerman GL. Mania in late life: focus on age at onset. *Am J Psychiatry*. 1992;149:867-76.