



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

PAULO RODRIGUES NUNES NETO

**RASTREAMENTO POSITIVO PARA DEPRESSÃO BIPOLAR:
UM ESTUDO EM TRÊS UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE**

FORTALEZA

2013

PAULO RODRIGUES NUNES NETO

**RASTREAMENTO POSITIVO PARA DEPRESSÃO BIPOLAR:
UM ESTUDO EM TRÊS UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE**

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. André Férrer Carvalho

FORTALEZA

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

N927r Nunes Neto, Paulo Rodrigues.
Rastreamento positivo para depressão bipolar: um estudo em três unidades básicas de saúde. /
Paulo Rodrigues Nunes Neto. – 2013.
122 f.: il. color., enc.; 30 cm.

Dissertação (mestrado). – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas,
Mestrado Ciências Médicas, Fortaleza, 2013.
Área de Concentração: Ciências Médicas.
Orientação: Prof. Dr. André Férrer Carvalho.

1. Transtorno Bipolar. 2. Depressão. 3. Atenção Primária à Saúde. 4. Qualidade de Vida. I.
Título.

CDD 616.895

PAULO RODRIGUES NUNES NETO

**RASTREAMENTO POSITIVO PARA DEPRESSÃO BIPOLAR:
UM ESTUDO EM TRÊS UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE**

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

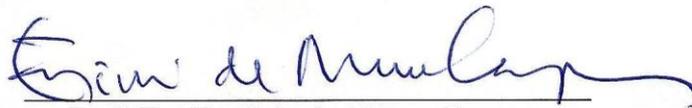
Área de concentração: Ciências Médicas.

Aprovada em 29 de outubro de 2013.

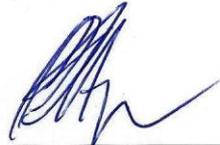
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. André Ferrer Carvalho (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)



Prof. Dr. Eugênio de Moura Campos
Universidade Federal do Ceará (UFC)



Prof. Dr. Carlos Clayton Torres Aguiar
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de vivenciar o aprendizado e crescimento pessoal durante a Pós-graduação em Ciências Médicas, assim como o amparo espiritual para superação dos obstáculos.

Agradeço a todos os meus familiares e amigos que me incentivaram e compreenderam minhas ausências do convívio, ao tempo em que eu me dedicava aos estudos e a escrever este trabalho.

RESUMO

O Transtorno Bipolar é um transtorno psiquiátrico altamente prevalente e crônico, associado com substancial morbidade e mortalidade. Esta doença é caracterizada por episódios recorrentes de mania e depressão. Poucos estudos investigaram a prevalência de rastreamento positivo para depressão bipolar em serviços de atenção primária à saúde. Adicionalmente, pouco é conhecido sobre os correlatos da depressão bipolar, quando comparada com a depressão unipolar na atenção primária. Assim, esta pesquisa objetivou calcular a prevalência de rastreamento positivo para depressão bipolar entre pacientes atendidos em três unidades de atenção primária à saúde. Comparou-se, também, pacientes com rastreio positivo para depressão bipolar e unipolar. Este estudo transversal incluiu 1197 pacientes recrutados consecutivamente e que responderam a instrumentos de autorrelato para avaliar sintomas depressivos (Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos-CES-D), sintomas (hipo) maníacos (Questionário de Transtorno do Humor-QTH), qualidade de vida (WHOQOL-BREF) e um instrumento heteroadministrado sobre funcionamento (Escala de Avaliação Breve de Funcionamento-FAST). Comorbidade médica e uso de serviços foram avaliados com base em registros de prontuários médicos. Pacientes foram divididos em grupos com rastreamento positivo para depressão bipolar e unipolar com base em ponto de corte preestabelecido do QTH. A prevalência de rastreamento positivo para depressão bipolar foi 4,6% (n=55; IC 95% 3,4-5,8%), enquanto para depressão unipolar foi 18,6% (n=223; IC 95% 16,4-20,8%) dos pacientes. O grupo de depressão bipolar obteve escores mais altos na CES-D (32,6±9,8 vs 28,4±8,7), ideação suicida (36,3 vs 18,4%), comorbidade médica (47,3 vs 31,4%, com ≥ 2 comorbidades médicas), juntamente com pior qualidade de vida. Adicionalmente, pacientes com rastreamento positivo tiveram maior uso de serviços de saúde quando comparados com os rastreados positivamente para depressão unipolar. Em conclusão, esta pesquisa sugere que a prevalência de rastreamento positivo para depressão bipolar é alta em serviços primários da região Nordeste do Brasil e que um rastreamento positivo para depressão bipolar é associado com mais graves correlatos clínicos quando comparado com pacientes com rastreamento positivo para depressão unipolar. Estudos futuros prospectivos são necessários a fim de prover inferências causais sólidas.

Palavras-chave: Atenção Básica. Depressão Bipolar. Qualidade de Vida. Funcionamento. Uso de Serviço.

ABSTRACT

Bipolar disorder is a chronic and highly prevalent mental disorder, being associated with substantial morbidity and mortality. This illness is typified by recurring episodes of mania and depression. Only a few studies have investigated the prevalence of a positive screen for bipolar depression in primary care services, therefore, little is known about the correlates of bipolar depression, when compared with unipolar depression in the primary care. Thus, this survey aimed to compare the prevalence of a positive screen for bipolar depression among returning patients attending three Brazilian primary care centers. Patients with a positive screen for bipolar depression were also compared with those who had a positive screen for unipolar depression. This cross-sectional survey studied 1197 consecutive patients who had responded to self-report instruments accessing depressive symptoms (Center for Epidemiological Studies Depression Scale-CES-D) such as: (hypo) maniac symptoms (Mood Disorder Questionnaire-MDQ), quality of life (WHOQOL-BREF) and a hetero-administered tool accessing functioning (Functional Assessment Short Test-FAST). Medical comorbidity and use of health services were evaluated based on medical records. Patients were partitioned in bipolar and unipolar depression groups based on a pre-established cutoff point of the Mood Disorder Questionnaire. The prevalence of a positive screen for bipolar depression was 4.6% (n=55; CI 95% 3.4-5.8%), while a positive screening for unipolar depression was endorsed by 18.6% (n=223; CI 95% 16.4-20.8%) of patients. Only 10.9% (n=6) of those patients with a positive screening for bipolar depression were recognized by the general practitioner as having a bipolar illness. The bipolar depression group had higher scores in the CES-D (32.6 ± 9.8 vs 28.4 ± 8.7), suicidal ideation (36.3 vs 18.4%), medical comorbidity (47.3 vs 31.4% endorsing ≥ 2 comorbid medical illnesses), along with a worse quality of life. Furthermore, patients with a positive screen for bipolar depression had higher primary care service utilization when compared among patients with a positive screen for unipolar depression. In conclusion, this survey suggests that a positive screen for bipolar depression is highly prevalent in Brazilian northeastern primary care settings and a positive screen for bipolar depression is associated with more severe clinical correlates when compared with patients with a positive screen for unipolar depression. Future prospective studies are needed to provide solid causal inferences.

Keywords: Primary Care. Bipolar Depression. Quality of Life. Functioning. Service Utilization.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Abordagem probabilística para Depressão no THB I sem episódios prévios claros de mania	24
Quadro 2	<i>Checklist</i> sobre o uso qualidade de vida como medida de desfecho	30
Quadro 3	Caracterização dos componentes de Modelo Colaborativo de Cuidados adaptados para manejo de THB em unidades básicas de saúde	41
Figura 1	Algoritmo de recrutamento e amostragem da pesquisa	48
Quadro 4	Distribuição de facetas, segundo os domínios do WHOQOL-BREF	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sociodemográficas de pacientes com rastreio positivo para depressão unipolar <i>versus</i> depressão bipolar em três Unidades Básicas de Saúde-UBS de Fortaleza-CE	58
Tabela 2	Características clínicas de pacientes com um rastreio positivo para depressão unipolar <i>versus</i> depressão bipolar em três Unidades Básicas de Saúde-UBS de Fortaleza-CE	59
Tabela 3	Funcionamento e qualidade de vida de participantes com rastreio positivo para depressão bipolar <i>versus</i> depressão unipolar	61
Tabela 4	Cuidados de saúde mental e utilização de serviços de saúde pelos participantes rastreados positivamente para depressão bipolar <i>versus</i> unipolar	63
Tabela 5	Estudos descrevendo prevalência de depressão bipolar publicados no período de 2003 a 2013	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APA	American Psychiatric Association
BDRS	Bipolar Depression Rating Scale
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento do Ensino Superior
CAPS	Centro de Atenção Psicossocial
CES-D	Escala para Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos
CID-10	Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
CIRS	Cumulative Index Rating Scale
CSF	Centro de Saúde da Família
DRP	Desfecho Relatado pelo Paciente
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual-fourth edition-Text Revision
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual IV
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual 5
EQ-5D	European Quality of Life Index-five dimensions
EMEA	European Medicines Agency
FAST	Functional Assessment Short Test
FDA	Food and Drug Administration
ICF	Índice de Comorbidade Funcional
LIDO Study	Longitudinal Investigation of Depression Outcomes Study
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
NESARC	National Comorbidity Survey and Alcohol Related Conditions
NIMH	National Institute of Mental Health
OMS	Organização Mundial de Saúde
PGWB	Psychological General Well-being

QLDS	Quality of Life in Depression Scale
Q-LES-Q	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
QLI	Quality of Life Interview
QM	Questionário Multidimensional
QTH	Questionário de Transtornos do Humor
QV	Qualidade de Vida
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RABS	Rede de Atenção Básica à Saúde
SER III	Secretaria Executiva Regional III
SF-8	Medical Outcomes Study Short Form-eight itens
SF-12	Medical Outcomes Study Short Form-twelve itens
SF-36	Medical Outcomes Study Short Form-thirty six itens
STEP-BD	Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder
SUS	Sistema Único de Saúde
THB	Transtorno do Humor Bipolar
THB SOE	Transtorno do Humor Bipolar Sem Outra Especificação
TOOL	Tolerability and Quality of Life
UBS	Unidade Básica de Saúde
WHO	World Health Organization
WHOQOL-BREF	World Health Organization Quality of Life-abbreviated version
YLD	Years Lost Due to Disability

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Transtorno Bipolar: visão geral	13
1.2	Possíveis distinções clínicas entre Depressão Bipolar e Depressão Unipolar	20
1.3	Qualidade de Vida na Depressão Bipolar	25
<i>1.3.1</i>	<i>Conceitos sobre Qualidade de Vida (QV)</i>	<i>25</i>
<i>1.3.2</i>	<i>Conceitos sobre Medidas de Qualidade de Vida (QV) e suas aplicações</i>	<i>28</i>
<i>1.3.3</i>	<i>Instrumentos de Avaliação da Qualidade de Vida no Transtorno Bipolar</i>	<i>31</i>
<i>1.3.4</i>	<i>Qualidade de Vida (QV) no Transtorno Bipolar</i>	<i>34</i>
1.4	Atenção à Saúde do Transtorno Bipolar no Sistema Único de Saúde (SUS)	39
2	JUSTIFICATIVA	44
3	OBJETIVOS	45
3.1	Objetivo geral	45
3.2	Objetivos específicos	45
4	MÉTODOS	46
4.1	População e local do estudo	46
4.2	Delineamento metodológico	49
4.3	Instrumentos utilizados	49
<i>4.3.1</i>	<i>Questionário Multidimensional (QM)</i>	<i>49</i>
<i>4.3.2</i>	<i>Questionário de Transtornos do Humor (QTH)</i>	<i>49</i>
<i>4.3.3</i>	<i>Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D)</i>	<i>50</i>
<i>4.3.4</i>	<i>Escala de Avaliação Breve de Funcionamento (FAST)</i>	<i>50</i>
<i>4.3.5</i>	<i>Questionário de Qualidade de Vida Abreviado da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL-BREF)</i>	<i>51</i>

4.3.6	<i>Índice de Comorbidade Funcional-ICF</i>	54
4.3.7	<i>Formulário de Registro de Medicamentos em Uso</i>	54
4.4	Procedimentos	54
4.5	Análise estatística	55
4.6	Aspectos éticos	56
5	RESULTADOS	57
5.1	Prevalência de rastreio positivo para depressão bipolar e unipolar e reconhecimento do THB por médicos generalistas	57
5.2	Variáveis sociodemográficas	57
5.3	Características clínicas	58
5.4	Funcionamento e Qualidade de Vida	60
5.5	Uso de serviços de saúde	62
6	DISCUSSÃO	64
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.	78
	REFERÊNCIAS	80
	ANEXOS	
ANEXO A	QUESTIONÁRIO MULTIDIMENSIONAL (QM)	105
ANEXO B	QUESTIONÁRIO SOBRE TRANSTORNOS DO HUMOR (QTH)	110
ANEXO C	ESCALA DE DEPRESSÃO DO CENTRO DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS (CES-D)	112
ANEXO D	ESCALA DE AVALIAÇÃO BREVE DE FUNCIONAMENTO-FAST	114
ANEXO E	QUESTIONÁRIO WHOQOL-BREF - WHOQOL – ABREVIADO	115
ANEXO F	ÍNDICE DE COMORBIDADE FUNCIONAL	119
ANEXO G	FORMULÁRIO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS EM USO	120
ANEXO H	APROVAÇÃO DE PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO	121

1 INTRODUÇÃO

1.1 Transtorno Bipolar: visão geral

O Transtorno do Humor Bipolar (THB) é caracterizado por seu caráter fásico, alternando fases de humor polarizadas ou mistas com períodos de eutímia (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2007; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). O Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-IV) reconhece como bipolares os Transtornos I e II, Transtorno Ciclotímico e o Transtorno Bipolar Sem Outra Especificação (THB SOE): o transtorno Bipolar I é caracterizado por um ou mais Episódios Maníacos ou Mistos, geralmente acompanhados por Episódios Depressivos Maiores, enquanto que o Transtorno Bipolar II expressa um ou mais Episódios Depressivos Maiores, acompanhado por pelo menos um Episódio Hipomaníaco; o Transtorno Ciclotímico tem numerosos períodos de sintomas hipomaníacos e depressivos pelo período mínimo de dois anos; já o subtipo “Sem Outra Especificação” foi incluído para codificação de aspectos bipolares que não satisfazem os critérios para qualquer outro THB definido na seção de Transtornos do Humor. Além disso, o episódio misto deveria preencher critérios de ambos episódios pelo mínimo de uma semana. O advento do DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013) trouxe, entretanto, algumas modificações importantes, destacando-se:

- a) a separação dos transtornos do humor em dois capítulos: “Transtornos Bipolares e afins” e “Transtornos Depressivos”;
- b) o critério A de episódios (hipo)maníacos enfatiza o aumento de energia e atividade juntamente com as mudanças de humor;
- c) a compulsoriedade do preenchimento de critérios para episódio maníaco e depressivo foi removida, tendo-se adicionado a opção de especificador de curso “com características mistas”, a ser aplicado quando sintomas depressivos estiverem presentes no curso de (hipo)mania, ou no contexto do Transtorno Depressivo Maior ou do Transtorno Bipolar se características de (hipo)mania estiverem presentes;
- d) a inclusão da categoria “outros transtornos bipolares especificados e afins”, aplicável a indivíduos com passado de Transtorno Depressivo Maior que

preenchem os critérios sintomáticos para hipomania, mas não o mínimo de quatro dias consecutivos de duração, ou há sintomas insuficientes para caracterizar o episódio, apesar de terem durado quatro ou mais dias; e

- e) a inclusão do especificador de “Aflição Ansiosa” no capítulo de Transtorno Bipolar e no de Transtornos Depressivos, com o objetivo de identificar pacientes com sintomas ansiosos que não são parte dos critérios para Transtorno Bipolar.

Apesar de a Classificação Internacional de Doenças 10ª versão (CID-10) da Organização Mundial de Saúde (OMS) possuir muitas similaridades com o DSM, há algumas diferenças (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993). A CID-10 cobre apenas os subtipos Transtorno Afetivo Bipolar, Outros Transtornos Afetivos Bipolares e Transtorno Afetivo Bipolar Não Especificado. Ciclotimia foi enquadrada em seção distinta “Transtornos Afetivos Persistentes” - não tendo sido considerada, pois, entre os Transtornos Bipolares. Conforme o diagnóstico, acrescentam-se os seguintes especificadores do episódio atual: maníaco, hipomaníaco ou misto; leve, moderado ou grave; com ou sem sintomas psicóticos ou somáticos; atualmente em remissão. Na CID-10, não há alguns especificadores que há no DSM para os Transtornos do Humor, a saber: remissão parcial/completa; características catatônicas; características melancólicas; características atípicas; início no pós-parto; com ou sem recuperação entre os episódios; padrão sazonal (apenas para os episódios depressivos); ciclagem rápida; e, no DSM-5, incluíram-se “com características mistas” e “aflição ansiosa” (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2007; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Não obstante a natureza predominantemente categorial dos sistemas de classificação nosológica, defende-se recorrentemente a ideia de que há um espectro bipolar, o qual dimensionalmente abrange dos temperamentos hipertímicos ou ciclotímicos até os transtornos esquizoafetivos (AKISKAL, 2007; ANGST; CASSANO, 2005; MARNEROS, 2001). No último quartel do século XX, acumulou-se um conjunto de evidências sobre o *continuum* das expressões patológicas do humor em seus aspectos clínicos e epidemiológicos, porém os casos limítrofes ou transicionais são descritos desde o século XIX, quando a Psiquiatria iniciou seus primeiros passos como disciplina científica, e que, mesmo Kraepelin, defensor do conceito unitário de “Loucura Maníaco-depressiva” os reconheceu (ANGST; MARNEROS, 2001; DEL PORTO, 2004; ZIVANOVIC; NEDIC, 2012).

Persiste com valor heurístico a perspectiva de sintomas de fases ou de polos afetivos nas respectivas categorias nosológicas para uso clínico e de pesquisa (clínica e epidemiológica). Não há um sistema diagnóstico dimensional válido e exequível para a prática clínica, inclusive porque as proposições atuais se baseiam em subtipos sindrômicos, de forma que, para além dos diagnósticos categoriais do DSM e da CID, há necessidade de estudos genéticos e neurobiológicos que certifiquem a validade concorrente destes critérios diagnósticos conforme concebidos atualmente (MAZZA *et al*, 2013; PHILLIPS; KUPFER, 2013; STEIN; LUND; NESSE, 2013). Uma forma de contemplar o espectro bipolar nos estudos tem sido considerar as categorias do DSM-IV em seu conjunto (Transtorno Bipolar I e II, Ciclotimia, Transtorno Bipolar Sem Outra Especificação), não obstante, ainda se admita, mesmo no DSM-5, uma Depressão Maior Unipolar, ou seja, quando não obtiver o especificador “com características mistas” (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; HIRSCHFELD *et al*, 2000; GHAEMI *et al*, 2005).

Muito se investiga sobre a prevalência do THB, a despeito das controvérsias diagnósticas. Dados do *National Comorbidity Survey Replication* (n=9.282) indicaram prevalência na vida e de 12 meses, respectivamente, em 1,0/0,6% para bipolar I, 1,1/0,8% para bipolar II e 2,4/1,4% nos Estados Unidos para quadros bipolares considerados subsindrômicos em relação aos critérios diagnósticos do DSM-IV (MERIKANGAS *et al*, 2007). Por outro lado, em estudo multicêntrico internacional, incluindo 11 países das Américas, Europa e Ásia (MERIKANGAS *et al*, 2011), a prevalência em 12 meses e na vida (n=61.392) foi de 0,4/0,6% do subtipo I, 0,3/0,4% do subtipo II e 0,8/1,4% para os transtornos bipolares subsindrômicos, de modo que a prevalência do espectro bipolar seria de 1,5/2,4%.

A prevalência do espectro bipolar pode ser consideravelmente maior. Rastreamento de Das *et al* (2005) encontrou prevalência na vida de 9,8% entre 1157 usuários de um serviço urbano de cuidados primários de saúde dos Estados Unidos utilizando o Questionário de Transtorno do Humor-QTH (HIRSCHFELD *et al*, 2000), um instrumento de autopreenchimento para detecção de transtornos do espectro bipolar na vida. Entre pacientes (n=649) que receberam tratamento com antidepressivos em uma unidade de Medicina de Família, Hirschfeld *et al* (2005) identificaram 21,3% deles como tendo rastreio positivo para THB. Na França, Rouillon *et al* (2010) também aplicaram o QTH, encontrando rastreio positivo em 8,3% de 9240 respondentes pertencentes a 95 locais de cuidados primários. No meio local, Castelo *et al* (2012) estimaram prevalência na vida em 7,6% para Transtorno Bipolar (n=720) entre indivíduos assistidos por três Centros de Saúde da Família em

Fortaleza-CE, utilizando o mesmo instrumento de rastreamento, sendo compatível, assim, com outros achados.

Segundo revisão sistemática de Skjelstad, Malt e Holte (2010), diversos estudos relatam que sintomas depressivos, (hipo) maníacos subliminares ou mesmo sintomas positivos atenuados podem se iniciar na infância ou na adolescência, no entanto, não há consenso formal sobre o conceito de pródromo no THB, muito menos uniformidade nos métodos de estudo sobre este. Por exemplo, Mantere *et al* (2008) definiram pródromo como os primeiros sinais ou sintomas depois da remissão que precedeu um episódio pleno de humor patológico e realizaram entrevistas clínicas com pacientes adultos, verificando que cerca de metade deles referem sintomas nestes parâmetros de pródromo. Em contraste, Correll *et al* (2007) consideraram pródromo as manifestações psicopatológicas gerais, de humor ou psicóticas previamente ao primeiro episódio depressivo ou maníaco da vida, tendo desenvolvido instrumento de entrevista padronizado para estudar 52 pacientes na faixa etária de 7 a 21 anos com diagnóstico de THB I. Assim, Correll *et al* (2007) encontraram início do pródromo predominantemente “insidioso” (>1 ano, 51,9%) ou “subagudo” (1–12 meses, 44,2%) na amostra, sendo similar em pacientes com ($1,8 \pm 1,7$ anos) e sem mania psicótica subsequente ($1,9 \pm 1,5$ anos), mas também substancial sobreposição sintomática em relação a dados sobre o pródromo esquizofrênico, exceto que ideias incomuns eram mais prováveis no pródromo esquizofrênico, enquanto obsessões/compulsões, ideação/comportamento suicida, dificuldade de se comunicar e pensar claramente, humor deprimido, concentração e memória diminuídas, cansaço/falta de energia, humor lábil e agitação tinham mais probabilidade de estar associados ao pródromo maníaco.

Na adolescência, a presença de sintomas de humor é comum, desaparecendo com o tempo, entretanto, dados de Tijssen *et al* (2010) sugerem que mais de três anos de sintomas (hipo)maníacos persistentes numa coorte de dez anos ($n=3.021$) na faixa etária de 14-24 anos estão associados à transição para um THB. Em adultos jovens, Jansen *et al* (2013) reportaram prevalência atual de 10% de Episódio Depressivo, 2,3% de Episódio (Hipo) Maníaco e 2,3% de Episódio Misto entre 1.560 jovens de 18-24 anos na cidade de Pelotas-RS.

Revisão de literatura e metanálise realizada por Angst e Serrallo (2000) demonstrou que o curso natural do THB não parece ter mudado nos últimos 120 anos. Segundo estes, a duração média de um episódio maníaco é de três meses, com duração média de um ciclo sendo 18 meses. A partir do primeiro episódio de humor, haveria um

encurtamento dos ciclos até por volta do quarto ciclo, desde então, exibindo intervalos irregulares e episódios recorrentes e/ou sintomas residuais interepisódicos.

Quanto à hipomania, Wicki e Angst (1991) relataram uma moda estatística de um a três dias de duração no Zurich Study, com base no seguimento de pacientes com transtornos do humor no período de 1978 a 1988. Com base nestes dados e em resultados próprios, Benazzi e Akiskal (2006) consideram um mínimo de dois dias como limiar para hipomania, tendo reportado sobre amostra de bipolares II deprimidos (n=206) e em remissão (n=140) que 27–30% tiveram hipomania com dois a três dias de duração (dependendo se a avaliação ocorreria na fase depressiva ou na eutímia) e 72% menos de quatro semanas. Além disso, foi proposto o estado depressivo misto, no qual pelo menos três ou mais sintomas hipomaníacos estão presentes por um mínimo de dois dias (BENAZZI; AKISKAL, 2001; BENAZZI, 2008).

A Depressão, no entanto, é o estado de humor predominante, estimando-se que tanto o Bipolar I quanto o tipo II passem cerca de três vezes mais dias deprimidos do que (hipo) maníacos em seguimento de um ano (KUPKA *et al*, 2007). Previamente, Judd *et al* (2002) demonstraram que bipolares I (n=146) estiveram sintomaticamente doentes em 47,3% das semanas em uma média de 12,8 anos de seguimento, como também passaram 31,9% do tempo depressivos, 8,9% maníacos ou hipomaníacos, 5,9% com sintomas mistos e mudaram seu estado sintomático cerca de seis vezes ao ano e de polaridade mais que três vezes ao ano. Entre bipolares II, Judd *et al* (2003) relataram resultados de coorte de 13,4 anos, em que bipolares II estiveram sintomáticos 53,9% do tempo, também exibindo predominância dos sintomas depressivos no curso (50,3% das semanas) sobre os demais estados de humor (1,3% e 2,3% das semanas como hipomaníacos e ciclando/com sintomas mistos, respectivamente). Em investigação multinacional naturalística retrospectiva e prospectiva sobre bipolares I e II (n=2896), Vieta *et al* (2013a) também descreveram tendência de duração mais longa dos episódios depressivos em relação às médias de duração das fases afetivas expressas em dias: depressão (104), mania (70), hipomania (67) e episódios mistos (67). É importante destacar também que 53,4% dos episódios-índice do estudo foram do polo depressivo, seguido por 22% de mania e 16,5% de hipomania, sendo que os episódios depressivos tendiam a ter mais longa duração do que mania, hipomania e episódios mistos (VIETA *et al*, 2013a).

Tem-se demonstrado adicionalmente uma tendência à cronicidade e à recuperação pobre entre pessoas com THB. Goldberg; Harrow e Grossman (1995) mostraram que em 4,5 anos de seguimento de bipolares I, somente 41% tiveram um bom desfecho clínico em geral,

37% permaneceram com moderado prejuízo funcional e 22% mostraram funcionamento pobre. Reanalizando dados do STEP-BD (*Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*), Magalhães *et al* (2012) correlacionaram múltiplos episódios de humor com sintomas mais crônicos e graves, como também com pior funcionamento e qualidade de vida, considerando que houve morbidade cumulativa no seguimento de um ano. Em revisão sobre preditores de recaída ou de recorrência, Altmann *et al* (2006) assinalaram que a maioria das pesquisas captadas na literatura deu suporte à conclusão de que o número de episódios prévios e intervalos diminuídos entre os episódios são confiáveis preditores de recaída/recorrência no THB. Além disso, estudos também apontam a polaridade dos episódios-índice do THB como preditora de desfecho clínico, uma vez que um índice maníaco tende a predizer recaída em mania, enquanto o primeiro episódio depressivo ou misto está associado a recaídas depressivas ou de sintomas mistos e períodos mais longos de depressão e ansiedade, sendo, então, de potencial utilidade na escolha das estratégias terapêuticas (CALABRESE *et al*, 2004; PERLIS *et al*, 2005; TOHEN *et al*, 2012).

O prognóstico ainda pode ser piorado por condições médicas gerais ou transtornos psiquiátricos concomitantes ao THB, os quais, por sinal, parecem mais regra do que exceção, uma vez que grande parte dos bipolares tem pelo menos uma condição comórbida, aumentando, assim, a carga de morbidade e a necessidade de uso de serviços de saúde (MCELROY *et al*, 2001; MCINTEYRE *et al*, 2006; GADERMANN *et al*, 2012). Dentre as condições médicas gerais, as mais comuns em comorbidade com o THB são os distúrbios endócrino metabólicos (por exemplo, tireidopatias e síndrome metabólica), doenças cardiovasculares, respiratórias, neurológicas, musculoesqueléticas, da pele e subcutâneo e afecções virais crônicas, apresentando prevalência maior do que na população geral (COSTA, 2008; KRISHNAN, 2005; WEBER *et al*, 2011). Em relação aos transtornos psiquiátricos, é comum a associação com transtornos de ansiedade, abuso/dependência de substância psicoativas (tabagismo, álcool e/ou drogas ilegais), transtornos alimentares, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, assim como com ciclotimia e transtornos do eixo II do DSM, em especial Transtorno de Personalidade Borderline, os quais muitas vezes complicam a diagnose psiquiátrica, assim como o manejo e tratamento (MCELROY *et al*, 2001; FAGIOLINI *et al*, 2013; KRISHNAN, 2005; LALA; SAJATOVIC, 2012).

O estudo das causas de morte relacionadas ao THB revelou que há substancial contribuição de condições médicas gerais comórbidas e do comportamento suicida (MCINTYRE *et al*, 2008). Revisão sistemática da literatura sobre mortalidade

em pessoas com Transtornos do Espectro Bipolar no período de 1959 a 2007 (ROSHANAIE-MOGHADDAM; KATON, 2009), revelou que a maioria dos estudos captados reportara mortalidade aumentada por doenças cardiovasculares, respiratórias e endócrinas, tendo sido a mortalidade cardiovascular o achado mais consistente (WESTMAN *et al*, 2013; ANGST *et al*, 2012; HOANG; STEWART; GOLDACRE, 2011; LAURSEN *et al*, 2009). Recentemente, Crump *et al* (2013) descreveram taxas de mortalidade em uma coorte nacional de 6.587.036 adultos suecos (2003-2009), dos quais 6618 eram bipolares. Os resultados indicaram que homens e mulheres bipolares morreram nove e 8,5 anos mais cedo, respectivamente, do que o resto da população, destacando-se a mortalidade aumentada por doenças cardiovasculares, Diabetes Mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, influenza ou pneumonia, lesões não-intencionais e suicídio. Além disso, o risco de suicídio entre bipolares foi dez e oito vezes maior para homens e mulheres, respectivamente, quando comparado ao resto da população (CRUMP *et al*, 2013). A literatura, no entanto, se revela controversa sobre o suicídio entre os transtornos do humor (RHIMER, 2007). Há trabalhos descrevendo maior ideação e atos suicidas entre bipolares II do que em bipolares I, enquanto outros, o contrário, ou mesmo tendência suicida semelhante (ANGST *et al*, 2005a; RHIMER, 2007; UNDURRAGA *et al*, 2012; VALTONEN *et al*, 2005).

Alimentação, ganho de peso, uso de antipsicóticos, tabagismo, abuso de álcool e drogas ilícitas, atividade sexual de risco e condições de vida insalubres são alguns fatores de risco associados a maior prevalência de comorbidades e mortalidade do THB em relação à população geral e, pelo menos, a taxas similares às da esquizofrenia (MORRISS; MOHAMMED, 2005; DIAZ *et al*, 2009; CHWASTIAK; ROSENHECK; KASIS, 2011). Adicionalmente, alguns resultados sugerem que há correlação entre o uso de substâncias psicoativas e comportamentos sexuais de risco na adolescência com piores desfechos clínicos e funcionais nos bipolares no curso do transtorno (HEFFNER *et al*, 2008; GOLDSTEIN *et al*, 2008; STEWART *et al*, 2012).

Do ponto de vista biológico, diversos estudos indicaram uma interface fisiopatológica do THB com processos inflamatórios, endócrino metabólicos, de estresse oxidativo e perda de fatores de neuroproteção, de forma que, hoje, se correlaciona a neuroprogressão do transtorno com múltiplos fatores sistêmicos (LEBOYER *et al*, 2012; MUNKHOLM *et al*, 2013; TEIXEIRA *et al*, 2013). Neste contexto, os mecanismos de adaptação fisiológica ao estresse para aquisição de estabilidade interna (alostasia) estariam superativados cronicamente e, na vigência de novos estressores, tenderiam a colapsar, criando

uma susceptibilidade às doenças relacionadas ao estresse, neuroprogressão do transtorno e déficits cognitivos (STERLING, 2012; GRANDE *et al*, 2012; VIETA *et al*, 2013b).

O THB leva, portanto, a prejuízo ou incapacitação em inúmeras áreas de funcionamento, mesmo em períodos de eutimia, em face do impacto da morbidade psiquiátrica, de déficits cognitivos associados e de condições médicas gerais em comorbidade (ALTSHULER *et al*, 2006; SANCHEZ-MORENO *et al*, 2009; WINGO; HARVEY; BALDESSARINI, 2010). O estudo internacional *Global Burden of Disease 2004 Update* revelou que o Transtorno Bipolar é a sétima causa de anos de vida perdidos devido à incapacidade (YLD, em inglês, Years Lost Due to Disability) entre homens e a oitava entre mulheres no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008a). Neste estudo, incapacidade se refere à perda de saúde relacionada a uma causa, em que saúde é conceituada em termos de perda de capacidade de funcionamento em um conjunto de domínios (por exemplo, mobilidade, audição e visão).

Vê-se, pois, o grande impacto do THB sobre seus portadores, o que demanda estratégias de rastreamento nos serviços de saúde, o diagnóstico diferencial em relação a outros transtornos e a distinção de comorbidades para subsidiar a elaboração de um plano terapêutico, como também deve ser provido o monitoramento dos resultados terapêuticos com vistas a assegurar mínima efetividade destas intervenções com a participação do paciente, cuidadores e profissionais envolvidos (CERIMELE *et al*, 2013a; HIRSCHFELD, 2007; MITCHELL; LOO; GOULD, 2010).

1.2 Possíveis distinções clínicas entre Depressão Bipolar e Depressão Unipolar

Ao tempo da incorporação do conceito de bipolaridade e unipolaridade nos sistemas classificatórios, não foi possível discernir fenômenos distintivos entre a depressão intercorrente no curso do Transtorno Bipolar e aquela dita unipolar, de forma que até hoje os critérios operacionais permanecem essencialmente os mesmos para Episódio Depressivo Maior em ambas as condições (bipolar e unipolar), subsistindo até hoje o debate sobre um dimensional *versus* categorial (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2007; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; CUELLAR; JOHNSON; WINTERS, 2005; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993).

Uma vez que não há distinção fenomenológica clara entre Depressão Bipolar e Unipolar, o diagnóstico iminentemente clínico se torna dificultado sobremaneira. Scott *et al* (2013) estudaram 308 jovens de 12 a 30 anos que buscaram cuidados por transtornos do humor. Verificaram que, na amostra, os sujeitos com tipos sindrômicos unipolares e do espectro bipolar não diferiram quanto à idade média de início do transtorno (14.5 vs 14.3 anos) e clinicamente tinham níveis similares de sofrimento psicológico, sintomas depressivos, prejuízo funcional e neuropsicológico e em taxas de abuso de álcool e outras drogas, porém os unipolares mostraram maior ansiedade social.

Não se pode assegurar que os subtipos sindrômicos diagnosticados como unipolares na adolescência e adultícia jovem assim permaneçam em longo prazo. Goldberg; Harrow e Whiteside (2001) analisaram o risco de bipolaridade em indivíduos inicialmente internados (n=74) por Transtorno Depressivo Maior, e então seguidos por 15 anos, concluindo-se que 27% desenvolveram um ou mais períodos distintos de hipomania, enquanto 19% tiveram pelo menos um episódio maníaco pleno e pacientes jovens com depressão psicótica tinham maior chance de exibir subsequentemente (hipo)mania. Angst *et al* (2005b) estimaram a conversão de diagnóstico (n=406) de Depressão para THB em 1% ao ano do tipo I e 0,5% para tipo II, sendo que em um seguimento de 23,4 anos, 50% mudariam o diagnóstico (32,1% para THB I e 17,9% para o tipo II). Recentemente, Gilman; Dupuy e Perlis (2012) analisaram 6.214 casos inicialmente diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior no estudo NESARC, verificando que no seguimento de três anos, um em cada 25 pacientes transicionou para o diagnóstico de THB.

Estudos procuraram identificar as características clínicas que ajudem a distinguir depressão unipolar e bipolar. Moreno *et al* (2012) compararam os subtipos bipolares (n=935 tipo I e n=494 tipo II, ambos com histórico de Episódio Depressivo Maior na vida) com indivíduos com Transtorno Depressivo Maior na vida (n=5695), observando-se que sintomas depressivos, histórico familiar de transtornos psiquiátricos, Transtornos Relacionados ao Uso de Álcool e Drogas, Transtornos de Personalidade foram mais frequentes, respectivamente, no THB I, II e Transtorno Depressivo Maior. Estudo multicêntrico conduzido nos Estados Unidos por Perlis *et al* (2006), para o tratamento de Episódios Depressivos Maiores, com 477 bipolares e 1074 unipolares comparou as características clínicas dos dois grupos, verificando-se que medos foram mais comuns nos bipolares, enquanto tristeza, comportamento depressivo, insônia, queixas cognitivas, somáticas e genitourinárias nos

deprimidos unipolares. Além disso, foi encontrada associação de Depressão Bipolar com história familiar, idade de início precoce e grande número de Episódios Depressivos prévios.

Segundo Benazzi (2002), unipolares com depressão altamente recorrente (>4 episódios) podem na verdade representar um subtipo transicional entre a depressão com baixa recorrência (≤ 4 episódios) e bipolares II. Benazzi (2007) também revisou dez anos de literatura sobre classificação categorial e dimensional dos transtornos do humor, observando que uma distinção categorial THB I *versus* Transtorno Depressivo Maior parece ser suportada, ao mesmo tempo que uma visão do THB II e Transtorno Depressivo Maior (com sinais bipolares adicionais) fazendo parte de um espectro. Adicionalmente, pesquisas sobre espectro bipolar indicaram uma idade de início precoce do transtorno, sintomas (hipo)maníacos subsindrômicos, depressão com características psicóticas, episódios mais frequentes e graves e histórico familiar como alertas para um THB subjacente (AKISKAL, 2005; AKISKAL, 2007; BENAZZI; AKISKAL, 2001; GOLDBERG; HARROW, 2011).

Sintomas considerados (hipo) maníacos podem ocorrer no curso da Depressão Unipolar, mesmo sem preencherem critérios mínimos para um episódio. Consoante Homish *et al* (2013), irritabilidade e elação juntas foram preditoras de um futuro episódio (hipo)maníaco independentemente de um Episódio Depressivo Maior (n=40.512 indivíduos), em especial quando associados a problemas de concentração, pensamentos acelerados ou hiperatividade. Cassano *et al* (2012) analisaram sintomas do espectro de humor de 1158 casos, encontrando que o fator ativação psicomotora (incluídas aí aceleração do pensamento, distratibilidade, hiperatividade e inquietação) por um ou mais períodos de três a cinco dias na vida foi um potente fator discriminador de participantes como unipolares ou bipolares. Akiskal *et al* (2005) sugeriram que a depressão agitada fosse reconceitualizada como um estado depressivo misto, entretanto, pondera-se que ativação motora e inquietação podem ser, na verdade, uma expressão de intenso sofrimento psíquico, além de que estas poderiam ser consideradas *sintomas excitatórios* da depressão, quando na ausência de expansividade, comunicação fácil com terceiros e/ou atividade dirigida a objetivos aumentada (KOULOPOULOS; SANI, 2013; SWANN, 2013).

Revisão de Mitchell e Malhi (2004) sintetizou algumas características como potencialmente úteis para o diagnóstico diferencial: no THB, episódio depressivo com características atípicas, isto é, hipersonia, hiperfagia, ganho de peso, “paralisia de chumbo” (sensação de peso em membros), sensibilidade à rejeição interpessoal, ou retardo psicomotor

pronunciado, inquietação subjetiva e histórico de depressão psicótica; na Depressão Unipolar, mais choro, ansiedade, tendência a se queixar de terceiros, insônia inicial, hipofagia e perda de peso. Neste sentido, achados recentes tem corroborado não só a alta prevalência de características atípicas na Depressão Bipolar, como também de início mais precoce, maior gravidade dos sintomas depressivos, mais episódios, comorbidades psiquiátricas e histórico familiar (BLANCO *et al*, 2012; MOTOVSKY; PECENAK, 2013).

Também a correlação da Depressão Pós-Parto com o Transtorno Bipolar é frequente na literatura (SHARMA; POPE, 2012). Em mulheres que tiveram o primeiro episódio depressivo no pós-parto, existem altas taxas (15 a 50%) de transtornos bipolares, sendo mais altas que naquelas que não tiveram o primeiro episódio de humor no puerpério (AZORIN *et al*, 2012). Segundo Viguera *et al* (2011), os Episódios Depressivos Maiores são 3,5 vezes mais frequentes no pós-parto do que durante a gestação. Di Florio *et al* (2013) calculam que o risco de uma paciente bipolar I ter Depressão Pós-Parto seja de 50%, um pouco maior do que o grupo bipolar II e o com Depressão Maior Recorrente e dois terços de todos os grupos diagnósticos tiveram pelo menos um episódio de humor (mania ou depressão) durante a gravidez ou no pós-parto. O puerpério é, portanto, um período sensível para a ocorrência de alterações mórbidas do humor.

Em face de tantas controvérsias envolvendo o binômio unipolaridade-bipolaridade do humor, é essencial lançar mão do conhecimento sobre os indicadores de risco de bipolaridade com melhores evidências, perscrutá-los em entrevista com o paciente, familiares e/ou amigos e focar não só nos sintomas, mas também na investigação de sinais de ativação comportamental (BOWDEN, 2005). Na ausência de marcadores biológicos com real utilidade clínica, uma alternativa importante será a utilização de instrumentos padronizados (de autorrelatos, entrevistas estruturadas ou semiestruturadas), embora se reconheçam as limitações quanto à acurácia diagnóstica (EMILIEN *et al*, 2007; KOTWICKI; HARVEY, 2013).

Conquanto não haja uma escala específica para o diagnóstico diferencial da Depressão Unipolar e Bipolar, é possível que a Escala de Medida da Depressão Bipolar (originalmente Bipolar Depression Rating Scale-BDRS em inglês), desenvolvida por Berk *et al* (2007) seja útil. Esta escala foi delineada segundo as características mais comuns da Depressão Bipolar descritas na literatura, mas Galvão *et al* (2013) relataram que pacientes com depressão bipolar tiveram escores mais altos na BDRS, quando comparados a

deprimidos unipolares, sobretudo na subescala referente aos sintomas mistos, enquanto duas escalas genéricas para Depressão não detectaram diferenças significantes.

De potencial utilidade, uma abordagem probabilística foi proposta por Mitchell *et al* (2008), considerando sinais/sintomas específicos, assim como informações sobre o curso do transtorno e história familiar, em vez de propor apresentações sindrômicas particulares, tais como Episódio Depressivo com características atípicas ou melancólicas (Quadro 1), contudo os autores reconheceram a necessidade de estudos adicionais para melhor definição dos pontos de corte das características.

Quadro 1- Abordagem probabilística para Depressão no THB I sem episódios prévios claros de mania

Maior probabilidade de Depressão Bipolar do THB I	Maior probabilidade de Transtorno Depressivo Maior (Unipolar)
5 ou mais características presentes	4 ou mais características presentes
1. Sinais e sintomas	
<p>hipersonia, hiperfagia (ou ganho de peso), Outros sintomas atípicos Retardo psicomotor Características psicóticas e/ou culpa patológica Labilidade de humor/sintomas maníacos</p>	<p>Insônia inicial/sono reduzido Diminuição do apetite/perda de peso Níveis de atividade normais ou aumentado Queixas somáticas</p>
2. Características de curso	
<p>Início precoce do primeiro Episódio Depressivo (menos de 25 anos) Múltiplos episódios prévios de Depressão</p>	<p>Início tardio do primeiro Episódio Depressivo (mais de 25 anos) Episódio atual com longa duração (mais de 6 meses)</p>
3. História Familiar	
História familiar de Transtorno Bipolar positiva	História familiar de Transtorno Bipolar negativa

Fonte: Adaptado de Mitchell *et al* (2008).

O subdiagnóstico ou o diagnóstico incorreto da depressão bipolar é comum, atrasando, pois, o diagnóstico preciso e um tratamento adequado (ANGST *et al*, 2011; SMITH *et al*, 2011). A falha em diagnosticar o THB durante a fase depressiva tem conduzido ao extensivo uso de antidepressivos sem um estabilizador do humor, possivelmente aumentando o risco de virada maníaca, aceleração dos ciclos e ideação ou comportamento suicida (GHAEMI *et al*, 2004; MCELROY *et al*, 2006; TONDO; VAZQUÉZ; BALDESSARINI, 2010). Ao impacto de um pior curso do THB e de comorbidades, frequentemente associadas, evidencia-se ‘uma neuroprogressão do transtorno, com prejuízos detectados em testes neuropsicológicos e exames de imagem (LIM *et al*, 2013; VIETA *et al*, 2013b; WINGO; HARVEY; BALDESSARINI, 2009). Há de se redobrar, pois, a atenção para o diagnóstico diferencial e evolutivo, a fim de que a pessoa vivendo com THB possa se beneficiar de um tratamento farmacológico delineado com base em um diagnóstico correto.

1.3 Qualidade de Vida na Depressão Bipolar

1.3.1 Conceitos sobre Qualidade de Vida (QV)

Os avanços das tecnologias de tratamento com início na década de 1960 implicaram na melhora clínica e prolongamento da vida, aumentando o número de pessoas vivendo com doenças crônicas e suas consequências. Apesar de mais anos de vida, muitos não obtiveram vida aos anos. Assim, passou-se a discutir a inclusão da percepção dos sujeitos como parte da avaliação do resultado das intervenções e de ensaios clínicos, emergindo deste debate o conceito de Qualidade de Vida (QV) (FLECK, 2008; WIKLUND, 2004), no entanto a pletera de instrumentos de QV levou as agências sanitárias estadunidense (*Food and Drug Administration-FDA*) e europeia (*European Medicines Agency-EMA*) a estabelecerem diretrizes para o desenvolvimento e uso desses instrumentos (BOTTOMLEY; CLAASSENS, 2009; PRUTKIN; FEINSTEIN, 2002). Neste contexto, o uso de avaliações de QV também se expandiram na prática clínica e de pesquisa da Psiquiatria, ampliando o debate (FLECK; BERLIM, 2003).

Sendo um campo relativamente novo e sem uma base conceitual clara, a OMS definiu QV com base em estudo transcultural e multicêntrico, entendendo ser QV “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto de sua cultura e no sistema de valores em que vive e em relação às suas expectativas, seus padrões e suas preocupações”

(THE WHOQOL GROUP, 1995). Além disso, o conceito proposto pela OMS traz implícitos três aspectos essenciais como medida de QV: 1) subjetividade representa a perspectiva do indivíduo, sendo a percepção sobre a QV um dos desfechos relatados pelo paciente; 2) multidimensionalidade consiste em diferentes componentes que podem ou não estar relacionados; 3) bem-estar, apenas a ausência de doença ou sofrimento não significa automaticamente bem-estar, ao passo que é necessário haver percepções negativas (ausência) e positivas (presença) (THE WHOQOL GROUP, 1995).

Tem-se, pois, que a QV se inclui entre os desfechos relatados pelo paciente (DRP), conceito este que abarcará relatos do paciente sobre sintomas, satisfação com o tratamento, adesão, ou qualquer outra avaliação, os quais foram obtidos diretamente do paciente por meio de entrevistas, questionários autoperenchidos, diários ou outro tipo de coleta de dados (SNYDER *et al*, 2012). Não obstante, o termo “qualidade de vida” é usado intercambiavelmente com outros que com ele mantêm relação (PATRICK, 2008). Sendo inviável discutir todos os termos no presente, serão aportadas definições sobre os seguintes, em razão de sua importância: qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), estado de saúde e estado funcional.

A QVRS é um termo guarda-chuva, vinculado a diferentes modelos teóricos (BAKAS *et al*, 2012). Para Bullinger *et al* (1993), QVRS difere de estado de saúde por ser externamente orientado e focado no impacto da percepção do estado de saúde no potencial do indivíduo viver uma vida subjetivamente plena, não se limitando ao estado de saúde e a intervenções médicas. Por outro lado, QVRS não deve ser confundida com QV, uma vez que esta contempla dimensões adicionais e não relacionadas à saúde (PATRICK *et al*, 2007).

Já o FDA (US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2009) considera QVRS como sendo “um conceito multidomínio, o qual representa a percepção geral do paciente sobre o efeito da doença e do tratamento em relação aos aspectos físico, psicológico e social da vida”, cuja medida deve possibilitar detectar as mudanças estatísticas sobre as mudanças de sensação ou funções-alvo da intervenção. Além disso, o FDA prefere QVRS a QV por considerar esta última genérica e indefinida demais para ser incluída em justificativas de produtos médicos.

Embora os limites na literatura sejam frequentemente imprecisos, uma distinção possível entre QVRS (e por extensão QV) e estado de saúde é a possibilidade de este ser

acessado por medidas objetivas e/ou subjetivas (HAAS, 1999). Segundo Wismeijer, Vingerhoets e De Vries (2010), a principal questão para o estado de saúde é: em qual extensão o funcionamento de alguém está limitado? Estes autores acrescentam que, ao contrário de QV, o termo estado de saúde tende a expressar respostas negativas sobre as limitações existentes. Em face deste entendimento, chega-se a uma visão de saúde como relacionada à função, senão a uma nova sobreposição conceitual, desta feita entre estado de saúde e estado funcional.

Esforços também foram despendidos com vistas a clarificar a definição de estado funcional (HAAS, 1999). Leidy (1994) o definiu como um conceito multidimensional caracterizando a habilidade de uma pessoa prover suas necessidades, as quais são aquelas feitas no curso normal da vida para atender às necessidades básicas, desempenhar papéis e manter a saúde e bem-estar. Por outro lado, Patrick (2003) considera que as medidas de estado funcional se referem a limitações na performance de papéis sociais ou em atividades. Em 2001, a OMS tentou padronizar conceitos por meio de uma Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde, descrevendo funcionalidade e incapacidade relacionadas às condições de saúde, identificando o que a pessoa consegue ou não fazer no cotidiano em face das funções de órgãos, sistemas e limitações de atividades e de participação social no ambiente em que vive, cujos aspectos positivos e negativos são considerados em relação às funções/estruturas corporais, atividade, participação e fatores ambientais (FARIAS; BUCHALLA, 2005).

Em geral, QV e estado funcional se sobrepõem apenas parcialmente quando se levam em conta os subcomponentes de funcionamento, mas também se distinguem ao se entender a primeira como uma medida eminentemente subjetiva (percepção do indivíduo) e a segunda como eminentemente objetiva (tem como base testes de desempenho ou observadores externos) em suas características críticas (WANG, 2004; WHITCOMB, 2011)

Em suma, houve exponencial crescimento das pesquisas utilizando a expressão QV, mas persiste uma falta de homogeneidade conceitual até hoje. Predomina na literatura, entretanto, QV enquanto percepção, de forma que as medidas têm de ser intraindividuais. Além disso, há vários termos relacionados à QV, cujos limites com ela ainda hoje são motes de debate, mas cuja discussão exige um texto mais extensivo, fugindo ao objetivo de trazer referenciais gerais a respeito do estado da arte do conceito de QV.

1.3.2 Conceitos sobre Medidas de Qualidade de Vida (QV) e suas aplicações

Existe grande variedade de instrumentos destinados a medir qualidade de vida. Um questionário sobre QV pode ser genérico e conter um conjunto de dimensões, proporcionando uma pontuação global, ou uma avaliação específica, tal como de qualidade de vida relacionada a trabalho ou relações sociais, dentre outras dimensões (GUYATT *et al*, 1989; KHANNA; TSEVAT, 2007). Em geral, por dimensão entende-se um componente amplo, por exemplo, funcionamento físico (somático), e, por domínio, os seus subcomponentes, onde há perguntas específicas com respostas em termos de intensidade, frequência ou concordância. Com origem nas respostas a cada item, é pontuada uma escala, cuja soma dos itens é possível por fazerem parte de um mesmo construto (LAM, 2010).

Quanto ao objetivo, há questionários que visam a uma avaliação geral da QV, que podem ser usados em condições médicas distintas, e há os que se destinam a doenças específicas no sentido de captar aspectos ou mudanças em certos desfechos (TESTA; SIMONSON, 1996; GREER *et al*, 2010). Por outro lado, o uso exclusivo de medidas específicas de doença pode dificultar a comparação com grupo controle ou entre grupos com diagnósticos médicos distintos, o que pode ser superado mediante a combinação de instrumentos globais e específicos (PATRICK; DEYO, 1989; REN *et al*, 2005).

Há também as chamadas medidas de saúde baseadas em preferência ou medidas de utilidade (GUYATT *et al*, 1989) baseadas na teoria de utilidade de von Neumann e Morgenstern (1953), cujo conceito fundamental é que os indivíduos tem preferências e tomam decisões diante da incerteza. Assim, avaliam-se estas opções dos indivíduos em relação aos estados de saúde, que podem ser ordinais, as quais ordenam preferências entre estados alternativos ($A > B > C$), ou cardinais, que são medidas intervalares, cujos intervalos e não as razões apresentam significado (por exemplo, $A - B$ é duas vezes maior que $B - C$) (WHITEHEAD; ALI, 2010). Para acessar as preferências, há basicamente três técnicas: escolha por chance (submeter-se a um procedimento e viver, 1, ou morrer, 0); escolha por tempo, ou seja, quanto tempo abriria mão para viver saudavelmente; e a escala visual analógica, em que 0 representa morte e 1 o melhor estado de saúde possível (WHITEHEAD; ALI, 2010). As medidas de preferência são usadas extensivamente para análises econômicas na área de saúde e para subsidiar decisões de equipes e serviços (CAMPOLINA; CICONELLI, 2006; NEUMANN; GOLDIE; WEINSTEIN, 2000).

Para o desenvolvimento de uma medida de QV são importantes a definição do quadro de referência teórico de base, e que a medida adquira algumas propriedades, tais como: validade; confiabilidade; interpretabilidade (os resultados implicam um significado em relação ao que está sendo medido); exequibilidade; responsividade (sensibilidade às mudanças no estado do respondente ao longo do tempo); que haja definição de dimensões relevantes a serem contempladas e de como o conceito implícito à medida será matematicamente expresso na pontuação do instrumento, e adaptações culturais e linguísticas (FITZPATRICK *et al*, 1998; MOKKINK *et al*, 2010; TESTA; SIMONSON, 1996). Revicki *et al* (2000) convergem com a necessidade de características psicométricas consistentes ao tratar do uso de medidas de QVRS em ensaios clínicos, mas dado que o estatisticamente significativo pode não ser clinicamente significativo na prática clínica, consideram importante que a perspectiva de pacientes e do clínico sejam usadas para estabelecer o que será clinicamente relevante.

McKenna e Walley (1998) consideram que há duas abordagens de mensuração da QV: uma funcionalista, em que se considera a capacidade de o indivíduo realizar papéis e, implicitamente, a saúde é o maior valor; outra baseada em necessidades, isto é, em que se mede a capacidade de satisfazer necessidades físicas e psicológicas, tais como abrigo, alimentação, segurança, mobilidade, autonomia, prazer e autoestima. Para a OMS (THE WHOQOL GROUP, 1995), o conceito de qualidade de vida é amplo e complexo, não se restringindo nem ao aspecto funcional, nem a questões de saúde ou doença. Em verdade, este conceito ressalta o indivíduo em relação com o mundo e não como uma unidade isolada.

É comum considerar a QV um produto de sintomas e efeitos colaterais (modelo médico), no entanto os defensores de um modelo mediacional postulam a ideia de que dois pacientes com transtorno de mesma gravidade podem ter percepção subjetiva de qualidade de vida diferentes com base no escopo de literatura (DEMYTTENAERE; DE FRUYT J; HUYGENS, 2002). A exemplo, Da Rocha *et al* (2009) constataram correlação apenas moderada dos itens da Escala para Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos, com 11 de 26 itens (42%) do questionário WHOQOL-BREF (SKEVINGTON *et al*, 2004) apresentando funcionamento diferencial de item (FDI), o qual traduz a invariância da medida, isto é, indivíduos com o mesmo escore no teste têm a mesma probabilidade de responder igualmente ao item. Recentemente, Cohen; Greenberg e IsHak (2013) aplicaram o instrumento multidimensional Índice da Carga de Doença Individual (ISHAK *et al*, 2011) para Depressão em amostra de 2280 pacientes com o objetivo de avaliar a eficácia de tratamento

antidepressivo, contudo, neste estudo, a gravidade sintomática foi responsável por apenas 50% da variância da qualidade de vida medida pelo Questionário Breve de Prazer e Satisfação de Qualidade de Vida.

As propriedades psicométricas e tipo de abordagem de mensuração devem estar a serviço dos objetivos e delineamento do estudo, ao passo que, em um campo ainda cheio de controvérsias conceituais, recomendações são feitas no sentido de racionalizar a escolha de instrumentos para a pesquisa ou mesmo para a prática clínica (FITZPATRICK, 1998; LAM, 2010; MCKENNA, 2011). Lam (2010) pondera que nem sempre a avaliação de qualidade de vida é necessária ou apropriada, a exemplo de ensaios clínicos sobre o tratamento de condições agudas, e propõe perguntas em um *check-list* acerca do uso de qualidade de vida como medida de desfecho de um estudo ou programa de pesquisa (Quadro 2).

Quadro 2- Checklist sobre o uso qualidade de vida como medida de desfecho

Sobre a Qualidade de Vida
1. É uma medida de desfecho apropriada para esta condição?
2. É um desfecho importante da intervenção ou para o serviço?
3. A proposta de mensuração está claramente definida?
4. É considerada desfecho primário, secundário ou confundidor?
5. A avaliação é viável para a população em tela e para o local de pesquisa?
6. Que tipo de informação sobre qualidade de vida é requerida pela proposta de estudo?
7. Que tipo de informação será incorporada à análise de dados?
8. Uma interpretação significativa pode ser feita a partir dos dados sobre qualidade de vida?

Fonte: Adaptado de Lam (2010).

Considerando os diversos usos, as avaliações de QV podem ser as agrupadas em quatro propósitos: 1) avaliação (da saúde de uma população, impacto de uma doença, efetividade ou efeitos de tratamento ou qualidade dos cuidados providos); 2) diferenciação de grupos com variadas necessidades para guiar planejamento de serviços e políticas públicas; 3) identificação de pessoas em risco ou como preditor de necessidades ou de resultados de serviços; 4) análises de economia em saúde por intermédio de medidas de saúde baseadas em preferências, também conhecidas como medidas de utilidade (HUTCHINSON *et al*, 2013; NEUMANN; GOLDIE; WEINSTEIN, 2000; SNYDER *et al*, 2012; SPERTUS, 2008; WIKLUND, 2004).

Ante o exposto, vê-se que o desenvolvimento e escolha de medidas de QV exige trabalho criterioso, de forma a assegurar um corpo de evidências robusto a equipes de saúde e gestores, caso contrário, o uso equivocado ou indiscriminado guarda maior ou menor potencial de dano a pessoas e instituições.

1.3.3 Instrumentos de Avaliação da Qualidade de Vida no Transtorno Bipolar

Revisão de Ishak *et al* (2012) apontou os seguintes instrumentos de qualidade de vida como os mais utilizados: Medical Outcomes Study Short Form-36 itens (SF-36), WHOQOL, Q-LES-Q (*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*), *European Quality of Life Index* (EQ-5D, mas também conhecido como EuroQOL), tendo citado ainda o *Quality of Life Interview* (QLI) de Lehman, *Psychological General Well-being* (PGWB) e o KINDL, um questionário alemão.

O SF-36 é empregado extensivamente em pacientes com doenças crônicas e é, provavelmente, o mais utilizado de todos os questionários no THB, tendo sido verificadas boas propriedades psicométricas em pacientes bipolares (ARNOLD *et al*, 2000; LEIDY *et al*, 1998; WARE; SHERBOURNE, 1992). Consiste de 36 itens distribuídos em oito domínios: funcionamento físico, dor física, percepção da saúde geral, vitalidade, funcionamento social, bem estar geral, limitação em papéis devido a problemas físicos e saúde mental. Versões mais curtas incluem oito (SF-8) ou doze (SF-12) itens (NAMJOSHI; BUESCHING, 2001).

Estudo internacional, multicêntrico e transcultural da OMS resultou na elaboração de conceito de QV e em um instrumento que pudesse ser usado em diversos contextos, o WHOQOL (THE WHOQOL GROUP, 1995). Há uma versão ampla (WHOQOL-100) com 100 questões (THE WHOQOL GROUP, 1998), também nominadas de facetas, e seis

domínios (físico, psicológico, nível de independência, relações sociais, meio ambiente e espiritualidade/religiosidade/crenças pessoais). Em par, uma versão abreviada com 26 questões (WHOQoL-BREF) foi desenvolvida com quatro domínios (físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente), buscando preservar o caráter abrangente e propriedades do instrumento original (SAXENA *et al*, 2001; SKEVINGTON *et al*, 2004). Michalak, Yatham e Lam (2005) apontaram o WHOQoL-BREF como alternativa consistente na avaliação de QV pelo rigor metodológico em seu desenvolvimento e por estar disponível em diversas línguas.

O Q-LES-Q é um instrumento de autorrelato que avalia o grau de prazer e satisfação em várias áreas da vida diária (ENDICOTT *et al*, 1993), trazendo 93 itens ao longo de sete domínios sobre saúde física, sentimentos, trabalho, tarefas domésticas, tarefas acadêmicas, lazer, relações sociais e atividades gerais. Há também disponível uma versão abreviada com 16 questões (STEVANOVIC, 2011). O Q-LES-Q foi validado com 18 itens em populações de pacientes deprimidos, mas também há uma versão abreviada voltada a pacientes com THB, Transtorno Esquizoafetivo e Esquizofrenia (RISTNER *et al*, 2005).

EQ-5D é um questionário que utiliza medidas de utilidade (THE EUROQOL GROUP, 1990). Na primeira parte, há cinco dimensões de saúde (mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor ou desconforto, ansiedade/depressão), sobre as quais o respondente seleciona um entre três estados de saúde, refletindo a extensão das dificuldades experimentadas por ele (sem problema e problemas moderados ou graves). Na segunda parte, o estado de saúde no dia da avaliação é indicado em uma escala visual analógica pontuada de 0 (pior estado) a 100 (melhor estado). Hayhurst *et al* (2006) testaram o EQ-5D, concluindo ser uma medida útil em bipolares deprimidos, no entanto o papel do instrumento na mania ficou indefinido em razão do tamanho da amostra.

Lehman (1988) validou a entrevista estruturada QLI destinada a pacientes portadores de transtorno mental grave, incluindo pacientes com esquizofrenia. O instrumento tem 143 itens, buscando conciliar medidas objetivas e subjetivas, e contém oito dimensões: situação de moradia, família, relações sociais, lazer, trabalho, segurança, finanças e saúde física. As respostas podem ser dicotômicas (sim ou não), abertas para revelar a informação objetiva (por exemplo, o tipo de residência) ou em escala de Likert.

Uma das primeiras medidas genéricas de qualidade de vida relacionada à saúde com interesse específico para a saúde mental foi o PGWB (GROSSI *et al*, 2006; NAMJOSHI;

BUESCHING, 2001). Inicialmente, seu uso ocorreu em ensaios clínicos de terapias cardiovasculares, posteriormente sendo validado em uma variedade de amostras, inclusive de portadores de transtornos mentais. Possui 22 questões com respostas em termos de intensidade e frequência, cobrindo as dimensões de ansiedade, sensação positiva, vitalidade, saúde geral e autocontrole.

Ravens-Sieberer e Bullinger (1998) desenvolveram o KINDL para avaliar qualidade de vida em crianças cronicamente doentes. Este consiste de 24 itens em escala de Likert, avaliando os aspectos físicos, emocionais, de autoestima, familiares, amigos e escola. Esforço inicial de introduzir o uso do KINDL ao domínio da saúde mental foi realizado por Freeman *et al* (2009) ao utilizá-lo em jovens bipolares entre 8 e 18 anos.

Para Depressão, foi desenvolvido o *Quality of Life Depression Scale-QLDS* (MCKENNA; HUNT, 1992). Este se baseia no conceito de qualidade de vida como relacionado à capacidade de satisfazer as necessidades, possuindo 34 questões dicotômicas para avaliar o impacto dos sintomas depressivos e do tratamento, tendo-se verificado que é sensível às mudanças do estado de humor no THB junto com outras três escalas, a saber, o SF-36, o *Mental Health Index-17* e o *Medical Outcomes Study Cognitive Function Scale* (LEIDY *et al*, 1998).

Michalak *et al* (2010) trouxeram à lume o QoL.BD para avaliar a qualidade de vida ao longo das diferentes fases de humor no THB e detectar mudanças específicas deste transtorno. O QoL.BD tem a versão completa (56 questões) e versão abreviada (12 questões) em escala de Likert sobre 12 áreas. Os autores reconhecem, porém, a necessidade de pesquisas adicionais com amostras maiores e aperfeiçoamento das propriedades psicométricas.

Lindström; Jönsson e Berntsson (2009) validaram o TOOL (*Tolerability and Quality of Life*), instrumento de autorrelato, também específico, que reflete a percepção de pacientes esquizofrênicos, esquizoafetivos e bipolares sobre os efeitos colaterais de antipsicóticos que afetam a qualidade de vida relacionada à saúde. O TOOL possui questões em escala de Likert sobre oito componentes considerados importantes para o bem-estar: ansiedade e depressão, atividades habituais, fadiga ou fraqueza, peso corporal, rigidez e tremor, agitação corporal, função sexual e vertigem ou náusea.

Diversas escalas têm sido usadas no Transtorno Bipolar, contudo a maioria delas é genérica ou é específica de outro transtorno e teve seu uso adaptado em condições do espectro bipolar (MICHALAK; YATHAM; LAM, 2005). Após 1990, houve um crescimento exponencial da quantidade de artigos sobre QV no THB, mas avaliar aspectos específicos do THB ao longo das diversas fases permanece um desafio e estímulo a novos estudos (MURRAY; MICHALAK, 2012).

1.3.4 Qualidade de Vida (QV) no Transtorno Bipolar

Tradicionalmente as medidas de desfecho primárias no transtorno bipolar tem por base diagnose clínica, evolução sintomática, dados obtidos de testes, e indicadores, tais como taxas de recaída e hospitalização (ALTMAN *et al*, 2006; BALDASSANO, 2005; TREUER; TOHEN, 2010), não obstante, as medidas de QV obtêm crescente espaço como desfecho primário ou secundário em estudos, avaliadas em relação às fases de humor, subtipos nosológicos, comorbidades, impacto de tratamentos e medidas funcionais objetivas, dentre outros correlatos (NAMJOSHI; BUESCHING, 2001; MICHALAK; YATHAM; LAM, 2005; MICHALAK *et al*, 2008; ISHAK *et al*, 2012).

Estudos consistentes evidenciaram diferenças entre as fases de humor. Dados de Zhang *et al* (2006) sobre a QV dos primeiros 2000 mil participantes do estudo STEP-BD entre os estados de humor (depressão, mania/hipomania, estado misto, estado subsindrômico seguido de agudização sem prévia recuperação, estado subsindrômico depois de alcançada recuperação do último episódio e em recuperação ou recuperado) indicaram diferenças significantes entre os grupos. No referido estudo, o grupo deprimido teve piores pontuações de QV nos componentes físico e mental do SF-36, ao passo que o grupo em mania teve a melhor pontuação, exceto em relação ao grupo recuperado (ZHANG *et al*, 2006). Ao comparar bipolares não-eutímicos com eutímicos e a população geral, Gutiérrez-Rojas *et al* (2008) verificaram que os primeiros tiveram a menor QV medida pelo SF-36, seguido de eutímicos e da população geral, como também, entre os bipolares, a baixa QV foi correlacionada com início precoce do transtorno, presença de sintomas depressivos, dependência de nicotina e falta de suporte social. Em vez de analisar pacientes em tratamento, Jansen *et al* (2013) empreenderam estudo de base populacional na cidade de Pelotas no Estado do Rio Grande do Sul, com amostra de 1560 jovens de 18-24 anos sem diagnóstico psiquiátrico prévio. Para o diagnóstico de Episódio Depressivo, Maníaco/Hipomaníaco ou Misto, usou-se a entrevista semiestruturada MINI (*Mini International Neuropsychiatric*

Interview) (AMORIM, 2000) e o SF-36 foi aplicado para mensuração da qualidade de vida. Os grupos com episódios de humor exibiram menores escores em todos os domínios do SF-36 e em relação à população geral, ao passo que o impacto mais alto se deu no Episódio Misto, seguido do Episódio Depressivo e (Hipo) Maníaco. Deste modo, tem-se aí um prejuízo à QV, detectado já nos primeiros anos da doença e sem os confundidores trazidos pelos fármacos e outros prejuízos cumulativos presentes em maior proporção em etapas subsequentes da vida do portador de THB. Exemplo adicional vem de Gazalle *et al* (2005), os quais examinaram a relação de anos sem diagnóstico com a qualidade de vida medida pelo WHOQOL-BREF em amostra de pacientes bipolares I e II, observando que a idade de início não se correlacionou com os desfechos avaliados, todavia o número de anos sem diagnóstico estava associado a maior gravidade da Depressão, medida pela Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens (HAMILTON, 1967) e piores escores nos domínios físico e psicológico do WHOQOL-BREF.

Achado similar no que tange aos escores de Depressão foi obtido por Herrman *et al* (2002) no LIDO Study (*Longitudinal Investigation of Depression Outcomes Study*), estudo internacional multicêntrico de seis países (incluindo o Brasil) que rastreou depressão com a Escala para Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) (RADLOFF, 1977) na Atenção Básica e avaliou a qualidade de vida com o SF-12 e a satisfação com a saúde mediante questões globais do WHOQOL-BREF. Os resultados evidenciaram que pacientes com altos escores de sintomas depressivos tinham pior saúde, *status* funcional e qualidade de vida, além de maior uso de serviços de saúde entre os locais de estudo.

Em uma perspectiva dimensional, há de se considerar o impacto dos quadros depressivos subsindrômicos. Lima e Fleck (2007) rastrearam depressão entre usuários da Atenção Básica com o CES-D, encontrando 35,2% destes com depressão subsindrômica (n=438) e já com algum prejuízo na QV medido pelo WHOQOL-BREF e QLDS, embora menor do que na Depressão Maior. Estes resultados corroboram achados de Gazalle *et al* (2006) ao comparar bipolares (I, II e SOE) em Episódio Depressivo, Depressão subsindrômica e remissão sintomática, provenientes de serviço terciário (n: 60), cujos dados sugeriram uma decrescente QV, com melhor pontuação no WHOQOL-BREF na remissão completa, seguindo-se o estado subsindrômico em posição intermediária entre eutimia e fase depressiva plena.

Poucos estudos examinaram especificamente as possíveis diferenças de QV entre a Depressão no contexto do THB e o Transtorno Depressivo Maior (unipolar) (Michalak *et al*,

2008). Yatham *et al* (2004) compararam 920 pacientes bipolares do tipo I deprimidos (ou que recentemente haviam experimentado um episódio) e que participaram de um ensaio clínico duplo-cego multicêntrico sobre eficácia de lítio *versus* lamotrigina *versus* placebo com dados de sete estudos clínicos com deprimidos unipolares. Os resultados em quatro de oito subescalas do SF-36 foram consistentemente menores nos bipolares (a saber: saúde geral, funcionamento social, papéis físicos, papéis emocionais). Por sua vez, Berlim *et al* (2004) utilizaram o WHOQOL-BREF, obtendo apenas diferença significativa no domínio psicológico, com pior qualidade de vida neste para o Transtorno Bipolar I. Moreno *et al* (2012) relataram dados do estudo transversal *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*, em que a QV do Transtorno Depressivo Maior (n=5695) figura como tendo QV de vida menos ruim do que os bipolares II (n=494) e I (n=935), respectivamente. Analisando a gravidade e flutuação dos sintomas na Depressão resistente ao tratamento, Vergunst *et al* (2013) reportaram que unipolares tinham maior probabilidade de não alcançar a remissão sintomática, no entanto maior flutuação de sintomas entre os deprimidos bipolares foi associada a estado funcional mais pobre e pior qualidade de vida. Entretanto, revisão sistemática de 65 artigos sobre QV no THB, referente ao período de janeiro de 1985 a novembro de 2002 reportou que, em geral, a pontuação nas escalas de QV era similar à da Depressão Unipolar e igual ou menor comparada a de portadores de condições crônicas não psiquiátricas (DEAN; GERNER; GERNER, 1997). Não há, pois, achados conclusivos sobre diferenças entre os dois tipos de Depressão no que tange à QV.

Não parece haver, também, consenso ao se considerar os subtipos bipolares, porquanto algumas pesquisas encontraram o THB II apresentando pior QV do que o tipo I (GUTIÉRREZ-ROJAS *et al*, 2008; ROB *et al*, 1997; MAINA *et al*, 2007), enquanto outras o inverso (ALBERT *et al*, 2008; MORENO *et al*, 2012). Embora se reconheça o impacto da depressão nas medidas de QV, discute-se a validade do uso de questionários de autorrelato em pacientes com *insight* sobre a própria condição mórbida e/ou juízo crítico prejudicado durante o episódio maníaco (VOTJA *et al*, 2001; GAZZALLE *et al*, 2007; SIMON *et al*, 2007).

Alguns estudos comparam a QV no THB com a de outros diagnósticos. Atkinson; Zibin e Chuang (1997) reportaram que os transtornos afetivos (Transtorno Bipolar e Transtorno Depressivo Maior) apresentam níveis de QV melhores quando comparados aos da Esquizofrenia, porém estes resultados não foram replicados posteriormente, tendo-se verificado escores equivalentes ou melhores de QV do THB em relação à Esquizofrenia (ambos em remissão sintomática) e abaixo da média dos controles no WHOQOL-BREF de

estudos observacionais (BRISSOS *et al*, 2008; YEN *et al*, 2008). Em coorte de 12 meses após internamento, Amini e Sharifi (2012) não observaram diferenças significantes ente bipolares I e pacientes esquizofrênicos, mas sim uma persistente associação negativa da gravidade de sintomas depressivos com os quatro domínios do WHOQOL-BREF. Além disso, uma amostra representativa de 8028 finlandeses foi rastreada para transtornos psicóticos e bipolar I e aplicadas as medidas de utilidade sobre a QV, encontrando-se as maiores perdas no Transtorno Esquizoafetivo, enquanto o THB apresentou prejuízos de QV iguais ou menores do que na esquizofrenia, tendo os sintomas depressivos sido correlacionados com grande parte dos escores de QV na amostra (SAARNI *et al*, 2010).

Transtornos de ansiedade, transtornos por uso de substâncias psicoativas, transtornos alimentares, TDAH, distúrbios do sono e condições médicas gerais crônicas são comuns entre bipolares, tornando mais complexa a avaliação das manifestações psicopatológicas e aumentados os prejuízos funcionais em diversos aspectos, intensificando, assim, o sofrimento psicológico e a percepção de uma QV empobrecida (ISHAK *et al*, 2012). Dentre os diagnósticos psiquiátricos do eixo I do DSM-IV comórbidos, destacam-se, de longe, os transtornos ansiosos e relacionados ao uso de substâncias com grande impacto clínico no curso do THB (MCELROY *et al*, 2001; FAGIOLINI *et al*, 2013; KRISHNAN, 2005; LALA; SAJATOVIC, 2012). Albert *et al* (2008) confirmaram elevadas taxas de comorbidade ansiosa atual e na vida para todos os bipolares (32,4/41%), demonstrando qualidade de vida significativamente mais prejudicada nos ansiosos ao aplicar o SF-36. Em um estudo naturalístico com seguimento de julho de 2004 a julho de 2006 (n=334), Kilbourne *et al* (2009) avaliaram o impacto de comorbidades médicas e uso de drogas ilícitas na QV do Transtorno Bipolar por meio do SF-12, constatando efeito negativo persistente sobre a QV ao longo do tempo. Além disso, 32,4% de um ou mais condições médicas gerais comórbidas foram estimados em uma grande amostra de bipolares I (n=1548) e encontrada associação destas com incapacidade física, mental e psicossocial captadas pelo SF-12 (PERRON *et al*, 2009). Prevalência de 55% de pelo menos uma condição médica geral associada ao THB foi obtida por Maina *et al* (2013) em amostra de 309 pacientes, observando-se, também, que houve mais anos de doença não tratada entre os portadores de comorbidade médica, possivelmente em decorrência do longo tempo de exposição a estilos de vida insalubres.

Na ausência de intervenções delineadas com base em desfechos de QV, a farmacoterapia continua sendo atualmente a terapêutica primária do THB, potencializada pela eletroconvulsioterapia, psicoeducação e terapias psicológicas (YATHAM *et al*, 2013;

GEDDES; MIKLOWITZ, 2013). De modo geral, tanto os ensaios farmacológicos (com lítio, anticonvulsivantes e/ou antipsicóticos atípicos) como aqueles envolvendo psicoterapias tendem a reportar benefícios de curto prazo na QV para os bipolares, sem contudo estar clara a evolução desta QV em coorte temporal mais longa e a influência dos efeitos colaterais (ISHAK *et al*, 2012; MICHALAK *et al*, 2008; REVICKI *et al*, 2005).

Dados como o do estudo naturalístico *Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania* trazem alguma esperança e reforçam a importância do correto diagnóstico e tratamento para o estado funcional e percepção de QV (MICHALAK *et al*, 2013). Neste, bipolares (n=63) entre 18 e 35 anos, que haviam experimentado o seu primeiro episódio maníaco (com ou sem psicose ou quadro misto ou comorbidade) nos três meses precedentes à inclusão no estudo, foram avaliados na linha de base, tratados segundo diretrizes canadenses da época (YATHAM *et al*, 2009) e reavaliados semestralmente em coorte de 18 meses, encontrando-se que, na linha de base, a pontuação geral no Q-LES-Q estava próxima da média da população geral e, no seguimento, houve aumento dos escores, tanto no Q-LES-Q quanto no SF-36.

Em contraste, o diagnóstico errôneo de Transtorno Depressivo Maior em lugar de uma Depressão Bipolar, e, conseqüentemente, de um Transtorno Bipolar, reflete-se adicionalmente sobre a QV do paciente. Consoante Awad *et al* (2007), bipolares erroneamente diagnosticados e tratados mostraram maior prejuízo na QV medido pelo SF-8 e PGWB do que deprimidos unipolares e bipolares tratados adequadamente (n=1516). Das *et al* (2005) reportaram que pacientes rastreados positivamente para THB na Atenção Básica tinham a QV menor que os rastreados negativamente, tendo encontrando problemas nas áreas familiar, social e laboral dos primeiros. Em amostra representativa (n=1560) de adultos comercialmente assegurados (teoricamente mais saudáveis que pacientes ambulatoriais ou de serviços especializados), Kamat *et al* (2008) verificaram prejuízo nas dimensões de funcionamento social, papéis emocionais e na pontuação geral do componente mental do SF-12 e maior probabilidade de relatar prejuízos funcionais relacionados aos sintomas depressivos entre deprimidos rastreados positivamente para THB do que naqueles com rastreio negativo. No meio local, Castelo *et al* (2012) também observaram pior qualidade de vida na pontuação geral do WHOQOL-BREF e nos domínios social, mental e físico deste instrumento entre pacientes (n=720) de unidades básicas de saúde (UBS) com rastreio positivo para THB.

Em face do exposto, tanto as medidas objetivas tradicionais, quanto a percepção de QV evidenciam os danos do Transtorno Bipolar em um *continuum*, assim como suportam a noção de que o diagnóstico precoce e tratamento adequado são essenciais. Para isto, fazem-se necessários intervenções e serviços de saúde preparados para lidar com os desafios inerentes ao THB.

1.4 Atenção à Saúde do Transtorno Bipolar no Sistema Único de Saúde (SUS)

O THB é hoje considerado uma condição psiquiátrica crônica, geradora de grande incapacitação e, conseqüentemente, de demandas aos serviços de saúde com um custo anual estimado de 342 milhões de euro (em preços 2009/2010) para o sistema de saúde do Reino Unido, tendo as internações representado 60% deste total, 26,7% de assistência ambulatorial e medicação na Atenção Básica 7,4% dos custos diretos com atenção à saúde (LINDAMER *et al*, 2011; YOUNG *et al*, 2011). Estudo suíço com amostra representativa (n=1846) forneceu dados importantes sobre custos diretos e indiretos do Transtorno Bipolar (EKMAN *et al*, 2013): a média de custo anual por paciente foi de 28.011 euro com 74,9% do total representado por custos indiretos em razão da perda de produtividade, seguido por custos de internação (12,6%), tratamento ambulatorial (8%), farmacêuticos (2,3%) e cuidados em serviços de base comunitária (2,1%), com os custos aumentando durante os episódios ou na vigência de psicose. Os prejuízos vão, assim, além da esfera clínica, estimando-se que os custos anuais com bipolares diagnosticados como deprimidos unipolares são acrescidos de 1641 dólares ao ano em assistência à saúde (STENSLAND; SCHULTZ; FRYTAK, 2010). Não adesão, exposição inadvertida e isolada a antidepressivos, recaídas, tentativas de suicídio e comorbidades médicas gerais, por sinal muito comuns no curso do THB, também aumentam bastante o volume de recursos necessários com a assistência médica, com as comorbidades médicas representando cerca de 70% dos custos de assistência (GUO *et al*, 2008; HONG *et al*, 2011; KECK; KESSLER; ROSS, 2008; STENSLAND *et al*, 2010).

Assim, buscam-se opções não só para melhorar os desfechos clínicos, mas também para reduzir custos. Menzin *et al* (2009) delinearam modelo de análise de decisão para avaliar desfechos e custos ao longo de cinco anos entre grupos submetidos ou não a rastreamento com instrumento padronizado, verificando economia de 1,94 milhão de dólares com o rastreamento e posterior confirmação especializada de um psiquiatra. Outra aposta é o

modelo de cuidado colaborativo para doenças crônicas, o qual pressupõe interação interdisciplinar para o manejo do THB. Para Bauer *et al* (2006), o cuidado colaborativo entre profissionais é custo neutro quando bem implementado e contribui para reduzir a duração dos episódios afetivos, assim como benefícios funcionais e para a QV. Por outro lado, revisão de Simon (2009) aponta que o efetivo manejo dos quadros de humor melhoram o manejo dos transtornos de humor e diminuem a necessidade de serviços médicos, especialmente para aqueles pacientes portadores de condições médicas gerais associadas. Seguindo-se à implementação de cuidados colaborativos em serviços de saúde mental comunitária e primários nos Estados Unidos, verificou-se semelhança no prejuízo funcional e nos escores de QV física e mental do SF-12 entre pacientes dos dois tipos de serviço (n=384), reforçando, deste modo, a importância de cuidados coordenados, com a atenção primária integrando cuidados em saúde mental e serviços de saúde mental atentando para as questões físicas em pacientes psiquiátricos (MILLER *et al*, 2013). Conforme Kilbourne *et al* (2012), esforços têm sido realizados no sentido de integrar a atenção primária à saúde a uma rede mais ampla de cuidados, ressaltando para isso a importância da correta detecção dos casos e aplicação de elementos do modelo de cuidado colaborativo focalizado no THB (Quadro 3).

Quadro 3- Caracterização dos componentes de Modelo Colaborativo de Cuidados adaptados para manejo de THB em unidades básicas de saúde

1. Sistema de informação clínica
Provisão de registro de informações sobre o rastreamento, diagnóstico, história familiar, planos de segurança, seguimento clínico e avaliações sistemáticas de humor, pensamentos/atos suicidas, funcionamento e medidas cardiometabólicas
2. Redesenho do sistema entregue
Planejamento e gerenciamento do cuidado mais antecipatório que reativo, suporte de serviços de saúde mental, de especialistas e de <i>guidelines</i> que orientem as ações
3. Suporte às decisões
Existência de time de consultores para questões de diagnóstico ou tratamento não rotineiras, com particular foco nos efeitos colaterais, toxicidade cardiovascular e fatores de risco cardiometabólicos
4. Suporte do auto manejo do paciente
Sessões voltadas para o autocuidado ou psicoeducação em relação a recrudescimento de sintomas, impacto do estigma ou outros temas de interesse, tais como uso de substâncias psicoativas, ansiedade, psicose, raiva ou irritabilidade, usando diferentes recursos (internet, telefone ou presencialmente)
5. Ligação com recursos comunitários
Possibilidade de referência a serviços sociais existentes na comunidade
6. Suporte de liderança
Liderança organizacional, disponibilidade de recursos humanos treinados no modelo de cuidados colaborativos e infraestrutura que viabilize objetivos e práticas

Fonte: Adaptado de Kilbourne *et al*, 2012.

A OMS reconhece a Atenção Primária como um campo privilegiado da atenção à saúde em face do grande potencial de responder às necessidades de promoção, prevenção e assistência à saúde nas comunidades (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008b). Mais ainda, a integração do cuidado às condições crônicas é recomendada nas unidades primárias em articulação com outras instâncias dos sistemas de saúde e da sociedade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). Os cuidados primários para a saúde mental formam uma parte necessária de cuidados de saúde mental abrangentes (o que inclui o THB), assim como

uma parte essencial de cuidados primários gerais, tendo a OMS proposto dez princípios para esta integração (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008c), resumidos a seguir:

- a) a política/legislação e os planos locais de saúde têm que incorporar cuidados primários para a saúde mental;
- b) ativismo e campanhas de informação são necessárias para mudar atitudes e comportamentos;
- c) é necessária a formação adequada dos profissionais de cuidados primários desde a graduação e tendo formação e apoio continuados;
- d) as tarefas de cuidados primários têm que ser limitadas e realizáveis;
- e) profissionais e instituições especializadas de saúde mental devem estar disponíveis para apoiar os cuidados primários;
- f) os pacientes devem ter acesso a medicamentos psicotrópicos essenciais nos cuidados primários;
- g) a integração é um processo, não um acontecimento;
- h) um coordenador de serviços de saúde mental é crucial para condução de programas e promoção do processo de integração;
- i) a colaboração com outros setores governamentais não relacionados com a saúde, com organizações não governamentais e sociedade em geral é necessária; e
- j) recursos financeiros e humanos são necessários.

No Brasil, o Ministério da Saúde preconiza o tratamento e a reinserção social a partir de serviços de base comunitária como os Centros de Atenção Psicossocial-CAPS e as Unidades Básicas de Saúde-UBS, com o apoio de serviços de emergência e estratégias de desinstitucionalização, buscando constituir uma Rede de Atenção Psicossocial (BRASIL, 2001; BRASIL, 2004; BRASIL, 2011). Não obstante à prescrição legal e recomendação do “diálogo necessário” dos dispositivos de atenção à saúde mental com a Estratégia de Saúde da Família (ESF) através do chamado apoio matricial (BRASIL, 2003), os programas federais

destinados à Atenção Básica à Saúde passam ao largo da integração com a Rede de Atenção à Saúde Mental, o que pode ser constatado mediante visita ao sítio eletrônico do Ministério da Saúde brasileiro¹.

Adicionalmente, convive-se com a lacuna de tratamento há anos. Kohn *et al* (2004) relataram estimativa de que a lacuna de tratamento (diferença entre a quantidade de pessoas necessitando serem tratadas e o total das que realmente alcançaram a assistência) para o THB é em média 50,2% no Mundo e 46% na cidade de São Paulo. Há significativas iniquidades territoriais na distribuição CAPS e profissionais, sobretudo psiquiatras e enfermeiros psiquiátricos, assim como carência de leitos, de estrutura dos serviços e pouca integração com a atenção básica, de forma que a lacuna de pacientes tratados certamente é maior (MATEUS *et al*, 2008). Em Fortaleza-CE, local do presente estudo, a cobertura da Estratégia de Saúde da Família é de apenas 35% da população (FORTALEZA, 2013), o que certamente impõe grandes dificuldades para detecção e cuidados não só do Transtorno Bipolar, mas também dos transtornos mentais em geral, na Rede de Atenção Básica à Saúde.

Para além das deficiências das ações de governo, há uma escassez na literatura sobre pessoas vivendo com THB na comunidade em Fortaleza-CE e mesmo na região Nordeste do Brasil, sobretudo quando se trata do componente depressivo do transtorno, responsável por grande parte da morbimortalidade, prejuízos funcionais, decréscimo na qualidade de vida e demandas de assistência à saúde. Deste modo, este estudo objetivou estimar a prevalência da depressão bipolar e adicionalmente comparar o impacto da depressão bipolar com o da depressão unipolar em relação aos aspectos clínico-epidemiológicos, de funcionamento, qualidade de vida, demandas por cuidados de saúde e prescrição de psicofármacos no âmbito de três serviços da Rede de Atenção Básica à Saúde do Município de Fortaleza.

¹Sítio eletrônico do Departamento de Atenção Básica do Ministério da Saúde: <<http://dab.saude.gov.br/portaldab/index2.php>> Acesso em: 16 ago. 2013.

2 JUSTIFICATIVA

O Transtorno Bipolar tem significativa prevalência entre as condições psiquiátricas e grande relevância clínica. Durante os episódios, os pacientes vivenciam uma diversidade de sintomas maníacos e/ou (hipo) maníacos polimórficos, como também déficits funcionais, muitas vezes persistentes durante a remissão. É reconhecido o fato de que há sintomas depressivos em grande parte do curso do transtorno, não sendo estes excludentes em relação aos da mania. Além disso, há risco aumentado para o surgimento de condições médicas gerais e psiquiátricas comórbidas. Vê-se, portanto, que o Transtorno Bipolar tende à cronicidade e inflige múltiplos efeitos deletérios, mensuráveis por medidas objetivas (escalas de gravidade sintomática e funcionamento, por exemplo) e subjetivas (centradas no paciente, como as de QV), mas, a despeito disso, o THB muitas vezes é diagnosticado como depressão unipolar durante a fase depressiva, atrasando, então, o diagnóstico correto.

Em parte, o subdiagnóstico está relacionado às grandes similaridades na expressão sintomática e ausência de critérios válidos para distinguir a depressão bipolar da unipolar. Assim, esforços adicionais em encontrar diferenças clínico-epidemiológicas que pelo menos aumentem a suspeição de um THB favorecem os pacientes com a possibilidade de um tratamento mais precoce e adequado.

Há poucas pesquisas estimando a prevalência da depressão bipolar na atenção primária, como também os aspectos relacionados a comorbidades médicas, funcionamento, QV e uso de serviços, e são, em sua maioria, realizados em países desenvolvidos. Assim, urge empreender avaliações com amostras representativas da população geral e dos serviços da Rede de Atenção Básica à Saúde do Brasil, a qual responde pela atenção à saúde de grande parcela da população brasileira.

Em suma, este estudo acrescerá dados sobre a prevalência de Episódios Depressivos Maiores, assim como seu reconhecimento de fato por médicos generalistas, e acerca das diferenças entre depressão bipolar e unipolar em relação aos aspectos sociodemográficos, sintomas depressivos, funcionamento, QV, prescrição de psicofármacos e uso de serviços, contribuindo, deste modo, com a literatura e adicionando informações científicas à formulação de políticas de saúde para o Transtorno Bipolar nas unidades de saúde do SUS, não só no âmbito dos serviços especializados, mas também na Atenção Básica, onde o cuidado a condições crônicas é mais regra do que exceção.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Estimar a prevalência de pacientes com rastreamento positivo para depressão bipolar em população de usuários de três UBS de Fortaleza-CE e comparar o impacto do quadro depressivo sobre aspectos clínicos, funcionais, de QV e uso de serviços de saúde.

3.2 Objetivos específicos

São objetivos específicos:

- a) estimar a prevalência de rastreio positivo para depressão bipolar e unipolar;
- b) estimar o reconhecimento do THB por médicos generalistas;
- c) comparar os grupos com rastreio positivo para depressão bipolar e unipolar quanto às características sociodemográficas;
- d) comparar os grupos quanto à gravidade dos sintomas depressivos, presença de ideação suicida, taxa de comorbidade, medidas clínicas de funcionamento e medidas de percepção de QV; e
- e) comparar demandas por cuidados de saúde mental, consultas de médicos generalistas e recebimento de prescrição de psicofármacos.

4 MÉTODOS

4.1 População e local do estudo

O tamanho da amostra foi calculado *a priori*, a fim de permitir uma estimativa da prevalência do transtorno bipolar com 1.5% de precisão (intervalo de confiança de 95%), considerando uma prevalência em torno de 5% (intervalo de confiança de 95%) e levando em conta informações ausentes e ajustamento para potenciais confundidores.

Uma amostra consecutiva de 1937 pacientes entre 18 e 70 anos foi abordada em três UBS da Rede de Atenção Básica à Saúde, com base na ordem de chegada para consultas médicas, a fim de se determinar elegibilidade de participação no rastreamento de transtornos do humor (Figura 1).

Os locais de estudo pertencem à área sanitariamente adscrita à Secretaria Executiva Regional III (SER III), secção administrativa municipal responsável por 17 bairros e população de aproximadamente 378.000 habitantes no Município de Fortaleza-Ceará, quinta maior cidade do Brasil, com aproximadamente 3.600.000 habitantes. No território da Regional III há 16 UBS, de forma que as três unidades de saúde incluídas representam 18,75% do total.

Foram considerados critérios de inclusão:

- a) idade entre 18 e 70 anos;
- b) ter realizado pelo menos uma visita ao consultório antes do recrutamento para a pesquisa (esse critério foi aplicado para investigar a identificação do transtorno bipolar por clínicos gerais); e
- c) compreender o idioma português.

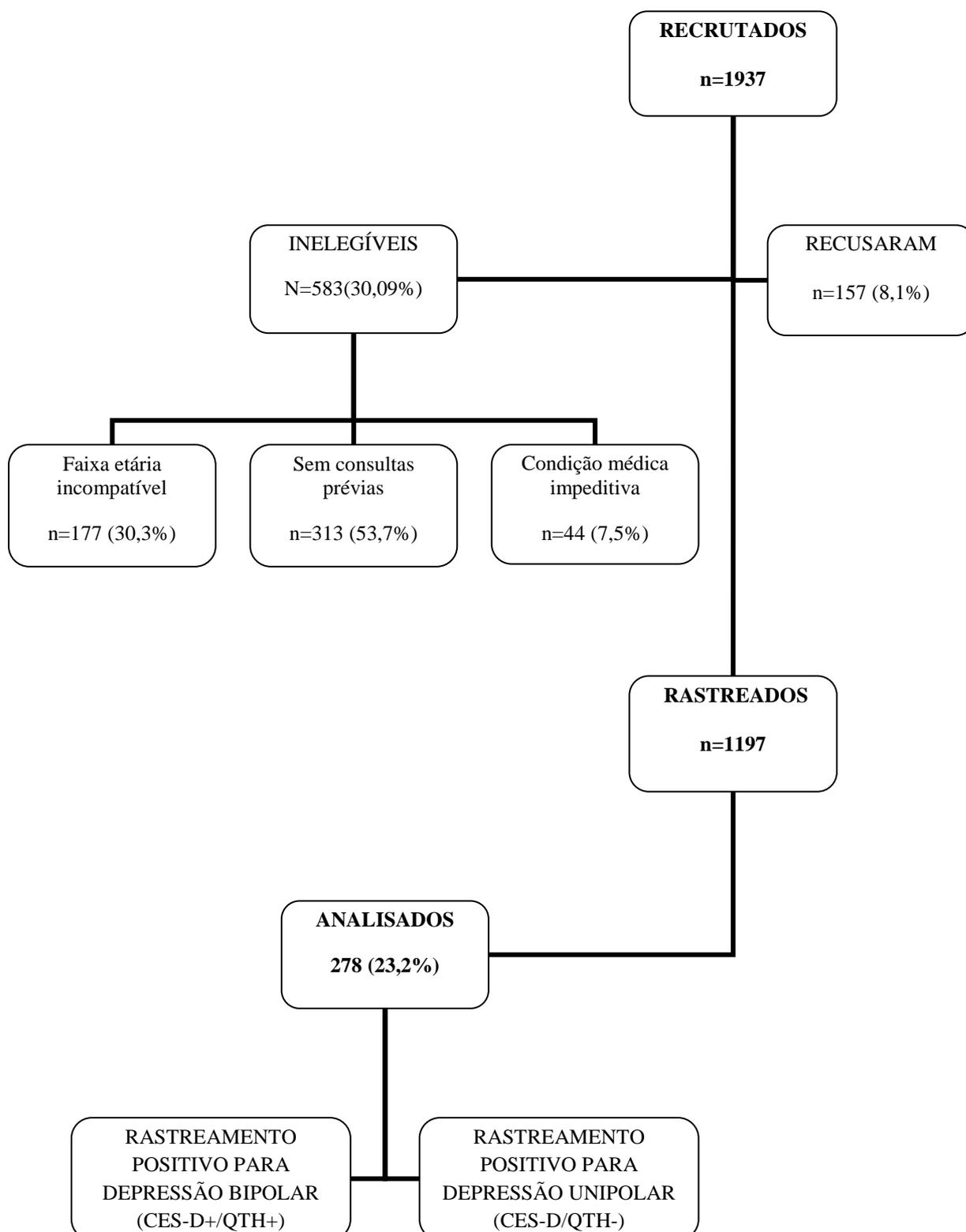
Havidos como critérios de exclusão, encontram-se estes:

- a) pacientes com alteração cognitiva que inviabilizasse a compreensão das perguntas contidas nos instrumentos; e
- b) pacientes agudamente agitados, em mutismo ou em qualquer outra condição médica que impedisse a aplicação dos instrumentos.

Do total, 157 (8,1%) recusaram participação e 583 (30,09%) foram considerados inelegíveis, uma vez aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Foram razões para inelegibilidade: não estar na faixa etária entre 18 e 70 anos (n=177; 30.3%); não ter sido consultado pelo menos uma vez na UBS (n=313; 53.7%) antes da pesquisa; condição médica que impedisse a participação (n=44; 7.5%).

Rastrearam-se 1197 indivíduos, dos quais 278 (23,2%) obtiveram rastreamento positivo para depressão, sendo analisados dois subgrupos:

- a) rastreamento positivo para depressão bipolar (provável transtorno bipolar):
pacientes com rastreamento positivo para um Episódio Depressivo Maior Atual e positivo para um THB na vida (CES+/QTH+); e
- b) rastreamento positivo para depressão unipolar (provável transtorno unipolar):
pacientes com rastreamento positivo para um Episódio Depressivo Maior Atual e negativo para um THB na vida (CES-D+/QTH-).

Figura 1- Algoritmo de recrutamento e amostragem da pesquisa

4.2 Delineamento metodológico

Estudo transversal foi conduzido entre setembro de 2010 e julho de 2011 pelo grupo de pesquisa coordenado pelo Professor Doutor André Férrer Carvalho, orientador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará-UFC.

4.3 Instrumentos utilizados

4.3.1 *Questionário Multidimensional (QM)*

O questionário padronizado utilizado nas entrevistas (Anexo A) forneceu uma visão global do perfil sociodemográfico da população estudada, ideação suicida, e busca por atendimento por um profissional de saúde mental nos últimos seis meses.

4.3.2 *Questionário de Transtornos do Humor (QTH)*

O QTH (Anexo B) é um instrumento de autopreenchimento para rastreamento de transtornos do espectro bipolar (I, II, SOE e ciclotimia), desenvolvido com base em critérios do DSM-IV e que são internacionalmente utilizados em diversos estudos (HIRSCHFELD *et al*, 2000; HIRSCHFELD, 2007). Compõe-se de três partes: a primeira contém 13 perguntas dicotômicas (do tipo sim ou não) sobre sinais e sintomas bipolares; a segunda indaga sobre a ocorrência de mais de um sintoma/sinal concomitantes; e a terceira inquire sobre o grau de prejuízo funcional/incapacitação, dispondo-se as respostas em escala de 1 a 4 pontos. No estudo de validação original, um resultado positivo do QTH para TB exige que sete ou mais sintomas sejam relatados no mesmo período, ocasionando problemas de moderado a grave.

Castelo *et al* (2010) validaram o QTH no meio local em uma população de serviço especializado (hospital psiquiátrico), obtendo sensibilidade 0,91, especificidade 0,7, valor preditivo positivo 0,82, valor preditivo negativo 0,84 com ponto de corte de oito respostas positivas de 13 itens e consistência interna calculada pelo Alfa de Cronbach de 0,76.

O rastreamento foi considerado positivo, havendo oito ou mais respostas positivas (ponto de corte de oito pontos) associadas à presença de sintomas concomitantes e algum grau de prejuízo funcional.

4.3.3 Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D)

A CES-D (Anexo C) foi desenvolvida, primariamente, para estudos epidemiológicos, pelo *National Institute of Mental Health-NIMH*, para rastreamento de Episódio Depressivo maior (RADLOFF *et al*, 1977) e é composta por 20 perguntas sobre frequência de sintomas depressivos em escala de quatro pontos relativa aos últimos sete dias precedentes à aplicação (0: raramente ou nunca; 1: pouco tempo; 2: moderada quantidade de tempo; 3: durante a maior parte do tempo ou o tempo todo), portanto, a pontuação pode variar entre 0 e 60.

A versão utilizada foi validada no Brasil em estudo de Silveira e Jorge (1997), onde o ponto de corte utilizado de 15 pontos identificou corretamente todos os casos de Transtorno Depressivo atual. Análise das propriedades psicométricas mostrou sensibilidade 1, especificidade de 0,75, índice de classificação incorreta de 24% e Alfa de Cronbach 0,85.

Foi utilizado um ponto de corte de 16 pontos para indicar rastreio positivo para depressão clinicamente significativa. Os escores sobre depressão da CES-D foram separados em três fatores: afeto negativo, anedonia e sintomas somáticos. Esses *clusters* ou conjuntos sintomáticos são baseados nos fatores da CES-D obtidos mediante análise confirmatória fatorial em diferentes amostras (CARLETON *et al*, 2013).

4.3.4 Escala de Avaliação Breve de Funcionamento (FAST)

Em face de a maioria dos instrumentos de avaliação funcional no THB focalizarem medidas globais de recuperação funcional, grupo de pesquisadores espanhóis, brasileiros e ingleses desenvolveram a Escala de Avaliação Breve de Funcionamento (Anexo D), mais conhecida por a sigla FAST (do inglês, *Functioning Assessment Short Test*) (ROSA *et al*, 2007). Neste estudo, além de o FAST prover informações sobre os prejuízos funcionais, a pontuação diferiu significativamente entre estados de humor eutímico, maníaco e deprimido. Posteriormente, González-Ortega *et al* (2010) validaram o FAST para uso no primeiro episódio psicótico, seja ele breve, esquizofrênico, esquizoafetivo ou no curso de um transtorno de humor.

O FAST é um instrumento heteroadministrado delineado para avaliar os principais problemas de funcionamento experimentado por pacientes psiquiátricos, particularmente os

bipolares, e possui 24 questões distribuídas ao longo de seis dimensões, definidas conforme vêm:

- a) Autonomia: capacidade de fazer coisas só ou tomar as próprias decisões;
- b) funcionamento ocupacional: capacidade de se manter em atividade remunerada, realizar tarefas eficientemente no trabalho, trabalhar na área em que foi treinado/educado e ganhar de acordo com sua posição hierárquica;
- c) funcionamento cognitivo: habilidade de se concentrar, fazer cálculos simples, resolver problemas, aprender novas informações e evocar informações aprendidas;
- d) finanças: capacidade de gerenciar o próprio dinheiro e controlar gastos;
- e) relações Interpessoais: habilidade de se envolver em atividades sociais com pessoas próximas, estabelecer relações sexuais e defender as próprias ideias e opiniões;
- f) tempo de lazer: capacidade de realizar exercícios e usar o tempo livre em atividades consideradas prazerosas, tais como *hobbies*.

As respostas se referem aos últimos quinze dias antes da avaliação e estão em escala de Likert de quatro pontos, indicando nenhuma dificuldade (zero) até um máximo de três (dificuldade grave), portanto, a pontuação máxima é 72.

Foi usada neste estudo a versão validada por Cacilhas *et al* (2009) em português, cujas boas propriedades psicométricas possibilitaram seu emprego no meio local. Esta versão brasileira obteve boa concordância teste-reteste (0,9; $p < 0,0001$) e consistência interna pelo Alfa de Cronbach 0,95, conseguindo ainda discriminar pacientes e controles e seus escores se correlacionaram altamente com outras medidas funcionais.

4.3.5 Questionário de Qualidade de Vida Abreviado da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL-BREF)

Com suporte no conceito transcultural de QV, originado em um grande estudo internacional multicêntrico, foi desenvolvido o WHOQOL-100, instrumento de

autopreenchimento composto de 100 questões (THE WHOQOL GROUP, 1995; THE WHOQOL GROUP, 1998).

Uma vez que avaliações de QV que são facilmente administradas e impõe menos dispêndio de tempo e esforço do respondente são necessárias em grandes pesquisas epidemiológicas, ensaios clínicos e nos diferentes contextos da prática clínica, foi desenvolvido WHOQOL-BREF (Anexo E), uma versão abreviada, a qual buscou manter o caráter abrangente e propriedades do instrumento original (SAXENA *et al*, 2001; SKEVINGTON *et al*, 2004). O WHOQOL-BREF apresenta 26 perguntas (nominadas facetas) e quatro domínios (físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente) (Quadro 4). As respostas são, a princípio, de autopreenchimento, referem-se aos últimos quinze dias anteriores à avaliação e pontuam em escala de Likert de um a cinco. As perguntas 1 e 2 acessam, respectivamente, a satisfação geral com a QV e com a saúde e não representam por si um domínio separado. As 24 facetas restantes estão distribuídas nos domínios Físico, Psicológico, Relações Sociais e Meio Ambiente.

Para Fleck *et al* (2000) o estudo de validação do WHOQOL-BREF, no Brasil, demonstrou no instrumento satisfatória consistência interna, reprodutibilidade e validade discriminante, de critério e concorrente, constituindo-se como alternativa útil para avaliar QV.

Quadro 4- Distribuição de facetas, segundo os domínios do WHOQOL-BREF

Domínio	Faceta
1. Físico	3. Dor e desconforto 4. Energia e fadiga 10. Sono e repouso 15. Mobilidade 16. Atividades da vida cotidiana 17. Dependência de medicação ou de tratamentos 18. Capacidade de trabalho
2. Psicológico	5. Sentimentos positivos 6. Pensar e aprender 7. Autoestima 11. Imagem corporal e aparência 19. Sentimentos negativos 26. Espiritualidade
3. Relações Sociais	20. Relações pessoais 21. Apoio social 22. Atividade sexual
4. Meio Ambiente	8. Segurança física 9. Ambiente físico 12. Recursos financeiros 13. Informação 14. Atividades de lazer 23. Ambiente de moradia 24. Acesso a serviços de saúde 25. Transporte

Fonte: Saxena *et al* (2001) e Skevington *et al* (2004)

4.3.6 Índice de Comorbidade Funcional-ICF

O Índice de Comorbidade Funcional (ICF) (Anexo F) foi desenvolvido como uma medida de morbidade que reflete sobretudo o impacto na função física (GROLL *et al*, 2005). Consiste de uma simples contagem de 18 diagnósticos médicos, cuja ausência ou presença é indicada por sim ou não. Deste modo, os escores variaram de 0 a 18.

4.3.7 Formulário de Registro de Medicamentos em Uso

Formulário para coleta de informação sobre uso de psicofármacos (Anexo G) com itens dicotômicos (sim ou não) segundo a categoria de fármaco: estabilizador de humor, antipsicótico, antidepressivo (para este, indicadas as respectivas classes) e benzodiazepínicos.

4.4 Procedimentos

O recrutamento para a pesquisa foi realizado concomitantemente nos três locais de estudo e os dados foram gerados a partir dos seguintes procedimentos:

- a) abordaram-se os usuários das UBS incluídas no estudo consecutivamente, com base na ordem de chegada para consultas médicas nos períodos da manhã e tarde (um número foi distribuído por um assistente social) a fim de determinar a elegibilidade de participação na pesquisa e obter amostra final em torno de 1150 participantes;
- b) indivíduos elegíveis receberam explicação sobre a pesquisa, sendo convidados a participar;
- c) a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) formalizou o aceite de participação no estudo;
- d) aplicaram-se, individualmente, aos participantes do estudo os instrumentos Questionário Multidimensional, QTH, CES-D, FAST, WHOQoL-BREF. Avaliou-se presença de ideação suicida perguntando se houve pensamentos de que seria melhor morrer ou se machucar de algum modo nas últimas duas semanas;

- e) realizou-se revisão dos prontuários médicos para o preenchimento do ICF, contagem do número de visitas a médicos de família nos últimos 12 meses, detecção de histórico de hospitalização psiquiátrica e identificação do THB na UBS pelo médico de família;
- f) informação sobre o uso de psicofármacos prescritos nos últimos 30 dias foi obtida tanto do relato dos pacientes como dos registros médicos.

Extraíram-se do banco de dados as variáveis de interesse específico, as quais foram analisadas a fim de estimar a prevalência de rastreio positivo de depressão bipolar, o reconhecimento do THB por médicos generalistas, e viabilizar comparação dos grupos rastreados positivamente para depressão bipolar e unipolar em relação às características sociodemográficas, sintomas depressivos, comorbidades, presença de ideação suicida, funcionamento, QV, passado de cuidados por profissionais de saúde mental, histórico de hospitalização psiquiátrica, prescrição de psicofármacos e número de visitas a médicos generalistas.

Considerando que o Governo brasileiro optou pela nomenclatura “Atenção Básica” (BRASIL, 2012), esta será usada preferencialmente quando se fizer referência direta ao contexto brasileiro, apesar de as dicções “atenção primária” e “atenção primária à saúde” serem de uso corrente internacionalmente (MELLO; FONTANELLA; DEMARZO, 2009).

4.5 Análise estatística

As taxas de prevalência de rastreamento positivo para depressão bipolar e unipolar foram determinadas com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Cada grupo foi estratificado por idade, gênero, estado civil, renda bruta mensal e situação de desemprego. Realizaram-se comparações estatísticas entre os participantes que obtiveram rastreio positivo para depressão bipolar e aqueles com rastreio positivo para depressão unipolar, usando-se o teste χ^2 (teste Qui-quadrado) para variáveis categóricas e o teste T de Student para variáveis contínuas.

Variáveis categóricas referentes a ideação suicida, comorbidades médicas, consultas a médicos generalistas, passado de cuidados por profissionais de saúde mental, hospitalização psiquiátrica e recebimento de prescrição de psicofármacos foram analisados

utilizando-se o teste χ^2 , ao passo que variáveis contínuas referentes a gravidade dos sintomas depressivos e pontuação do FAST e do WHOQOL-BREF foram comparadas mediante o teste T de Student.

Regressão logística multivariável foi aplicada para estimar o risco relativo (RR) de várias características clínicas e de tratamento como uma função do rastreamento positivo para depressão bipolar *versus* unipolar. O IC 95% de cada RR foi determinado. Porque diversas variáveis predictoras tiveram uma frequência relativamente alta (>10%), e as *odds ratios* (ORs) ficam superestimadas em tais circunstâncias, ORs do *output* da regressão logística foram convertidos para RRs. Modelos de Análise de Covariância a um critério separados foram elaborados para determinar as mudanças estimadas nos escores da CES-D, FAST e WHOQOL-BREF, em função do rastreamento positivo para depressão bipolar comparado aos participantes rastreados positivamente para depressão unipolar, seguindo-se de ajustes para variáveis sociodemográficas (inseridas em cada modelo como covariáveis).

Estipulou-se o nível de significância como $P \leq 0,05$. Análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 15.0 para Windows.

4.6 Aspectos éticos

O projeto a partir do qual o banco de dados se originou foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará no dia 26 de maio de 2008, sob protocolo N° 031.05.08 (ANEXO H).

5 RESULTADOS

5.1 Prevalência de rastreio positivo para depressão bipolar e unipolar e reconhecimento do THB por médicos generalistas

De 1197 pacientes usuários de três UBS incluídos no estudo, 278 (23,2%) obtiveram um rastreio positivo para um Episódio Depressivo Atual pela CES-D, sendo que, destes, 55 (4,6%) apresentaram rastreio positivo para depressão bipolar (IC 95% 3,4-5,8%) e 223 (18,6%) rastreio positivo para depressão unipolar (IC 95% 16,4-20,8%). Assim, 19,78% (55) do total (278) de indivíduos depressivos (CES-D+) da amostra se apresentavam com um provável transtorno do espectro bipolar na vida (MDQ+), entretanto, apenas seis pacientes foram reconhecidos em 12 meses por médicos generalistas como tendo um diagnóstico de THB (10,9%).

5.2 Variáveis sociodemográficas

Conforme se pôde observar na tabela 1, ambos os grupos foram predominantemente femininos, de baixa escolaridade, baixa renda e com grande proporção de desempregados, sendo que os autodeclarados brancos representaram cerca de metade da amostra, enquanto mestiços (mulatos) um terço e declarados negros foram minoria (17,0-18,1%). Não houve, entretanto, diferença estatisticamente significativa entre médias dos grupos de deprimidos bipolares (n=55) e unipolares (n=223) quanto à idade, gênero, raça/etnia, anos de escolaridade, renda mensal bruta e desemprego, todavia os pacientes bipolares tiveram maior probabilidade de separação/divórcio (n=32; 58,6% vs n=62; 26,6; $P<0,0001$).

Tabela 1- Características sociodemográficas de pacientes com rastreio positivo para depressão unipolar *versus* depressão bipolar em três Unidades Básicas de Saúde-UBS de Fortaleza-CE

Característica	Depressão unipolar ^a (N=223)	Depressão bipolar ^a (N=55)	Análise (Depressão unipolar <i>versus</i> depressão bipolar)		
			χ^2 or t	Df	p
Idade (anos)			0,30	3	0,95
18-44 (N,%)	43 (19,2)	9 (16,4)			
45-54 (N,%)	65 (29,1)	17 (30,9)			
55-63 (N,%)	61 (27,3)	16 (29,0)			
64-70 (N,%)	54 (24,2)	13 (23,6)			
Gênero			0,12 ^b	1	0,73
Masculino (N,%)	52 (23,3)	11 (20,0)			
Feminino (N,%)	171 (76,7)	44 (80,0)			
Raça/etnia			0,08	2	0,95
Branca (N,%)	110 (49,3)	26 (47,2)			
Mulato ^c (N,%)	75 (33,6)	19 (34,5)			
Negro (N,%)	38 (17,0)	10 (18,1)			
Estado civil					
Casado/amasiado (N, %)	123 (52,7)	16 (29,1)	18,5	2	< .0001
Separado/Divorciado (N,%)	62 (26,6)	32 (58,2)			
Outro ^d (N, %)	38 (16,3)	7 (12,7)			
Escolaridade					
(anos, média \pm DP)	4,7 \pm 3,1	5,1 \pm 2,9	0,86	276	0,39
Renda mensal bruta					
(US\$, média \pm DP)	230,2 \pm 83,3	221,9 \pm 85,5	0,65	276	0,51
Desempregado (N, %)	112 (48,1)	30 (54,5)	0,51 ^b	1	0,47

Notas:

^a Rastreio positivo baseado em autorrelato. Vide texto para definições de depressão unipolar e depressão bipolar

^b Correção de Yates.

^c Mestiço de pessoa negra com branca.

^d Outros estados civis, incluindo pacientes que nunca se casaram ou estavam viúvos.

5.3 Características clínicas

Não houve diferenças significantes entre os grupos na análise ajustada e não ajustada quanto à expressão de psicopatologia depressiva, expressa por meio de seus componentes fatoriais (sintomas somáticos, afetos negativos e anedonia), todavia o escore

geral foi maior no grupo bipolar (tabela 2). Verificou-se maior taxa de ideação suicida no grupo bipolar (n=20; 36,3% vs n=41; 18,4%; $P < 0,01$) (tabela 2). Essas diferenças permaneceram significantes mesmo após ajustamento multivariável para as principais variáveis sociodemográficas (RR=2,12; IC 95% 1,70-3,11). Houve também maior proporção de pacientes com, pelos menos, duas condições médicas em comorbidade no grupo com rastreio positivo para depressão bipolar do que naquele com rastreio positivo para depressão unipolar (n=26; 47,3% vs n=70; 31,4%; $P=0,03$; RR 1,89; IC 95% 0,9-3,37), ainda que feito o ajuste multivariável de potenciais confundidores (tabela 2).

Tabela 2- Características clínicas de pacientes com um rastreio positivo para depressão unipolar *versus* depressão bipolar em três Unidade Básicas de Saúde-UBS de Fortaleza-CE

Característica	Depressão bipolar* (N=55)	Depressão unipolar* (N=223)	Análise (Depressão bipolar <i>versus</i> unipolar)		
			Análise não ajustada	Análise ajustada	
			χ^2 or t (Df)	P	(95%CI) ; R ² ‡
Pontuação total CES-D (média ± DP)	32,6 ± 9,8	28,4 ± 8,7	3,12 (276)	<,01	2,23 (1,4 -3,0); 0,31
Sintomas somáticos CES-D (média ± DP)	9,2 ± 3,4	8,7 ± 3,8	0,89 (276)	0,37	0,33 (-0,1-0,7); 0,26
Afetos negativos CES-D (média ± DP)	7,4 ± 3,0	6,9 ± 3,2	1,05 (276)	0,29	0,41 (-0,2-1,0); 0,25
Anedonia CES-D (média ± DP)	6,4 ± 2,7	6,2 ± 2,5	0,52 (276)	0,60	0,11 (-0,4-0,5); 0,26
Ideação suicida (N, %)	20 (36,3)	41 (18,4)	7,30 (1)	<,01	2,12 (1,70-3,11) §; 0,28
Pontuação do Índice de Comorbidade Funcional ≥ 2 (N, %)	26 (47,3)	70 (31,4)	4,24 (1)	0,03	1,89 (1,09-3,37) §; 0,25

Notas:

* Rastreio positivo baseado em autorrelato. Vide texto para definições de depressão unipolar e depressão bipolar ‡ Correção de Yates.

|| Análise ajustada foi realizada mediante análise de covariância a um critério de classificação (One Way ANCOVA) ou por modelos de regressão logística ajustada para idade, gênero, estado civil (1=sim; 0=não), raça/etnia (1=branco; 0=outros) e situação de desemprego (1=sim; 0=não) dos participantes como uma função do rastreio positivo para depressão bipolar.

‡ Coeficiente de determinação.

§ Risco relativo calculado a partir de *odds ratios* (OR's) na seguinte equação: $RR=OR/[1-(P_o) + (P_o \times OR)]$, onde P_o é a probabilidade de desfecho no grupo com um rastreio positivo para depressão unipolar.

5.4 Funcionamento e Qualidade de Vida

Entre os domínios de funcionamento mensurados clinicamente por intermédio do FAST (Tabela 3), os grupos diferiram nos escores do domínio Financeiro na análise não ajustada ($P < 0,001$), com o grupo bipolar apresentando maior pontuação média, isto é, pior funcionamento. A diferença foi mantida mesmo após análise ajustada multivariável. Não houve diferenças entre os grupos no funcionamento geral e nos demais domínios de funcionamento.

Relativamente à percepção de QV medida pelo WHOQOL, a Tabela 3 mostra que o domínio físico exibiu diferença estatística ($p < 0,01$), com escores médios mais baixos no grupo bipolar com e sem análise ajustada. Não houve diferenças entre os grupos nos demais domínios de QV.

Tabela 3- Funcionamento e qualidade de vida de participantes com rastreio positivo para depressão bipolar *versus* depressão unipolar

Característica	Depressão bipolar* (N=55)	Depressão unipolar* (N=223)	Análise (Depressão bipolar <i>versus</i> unipolar)		
			Análise não ajustada t-test (Df)	p	Análise ajustada §; R ²
Funcionamento ¶					
Pontuação geral, média ± DP	30,55 ± 17,42	27,97 ± 16,69	1,01 (276)	0,30	1,33 (-0,22-2,88); 0,24
Autonomia, média ± DP	3,23 ± 2,64	2,64 ± 2,25	1,68 (276)	0,09	0,33 (-0,44-1,10); 0,22
Ocupacional, média ± DP	3,92 ± 3,14	4,00 ± 3,25	0,16 (276)	0,86	0,06 (-0,13-0,25); 0,19
Cognitivo, média ± SD	4,00 ± 2,72	3,98 ± 2,99	1,62 (276)	0,10	0,01 (-0,22-0,24); 0,21
Financeiro, média ± DP	2,88 ± 2,11	1,91 ± 1,88	3,34 (276)	<,001	1,13 (0,11-2,15); 0,26
Relações interpessoais, média ± DP	4,71 ± 3,56	4,66 ± 3,39	0,09 (276)	0,92	0,03 (-0,33-0,39); 0,21
Lazer, média ± DP	2,00 ± 1,49	2,27 ± 1,88	0,99 (276)	0,32	0,17 (-0,25-0,59); 0,31
QoL £					
Físico, média ± DP	48,62 ± 18,69	56,92 ± 17,61	3,09 (276)	<,01	6,38 (3,27-9,49); 0,35
Saúde mental, média ± DP	58,72 ± 17,46	55,61 ± 14,14	1,39 (276)	0,16	1,53 (-1,97-5,03); 0,26
Relações sociais, média ± DP	60,47 ± 22,27	58,36 ± 19,99	0,68 (276)	0,49	2,22 (-4,75-9,19); 0,24
Ambiental, média ± DP	51,44 ± 13,91	48,41 ± 15,31	1,33 (276)	0,18	1,99 (-7,33-11,31); 0,29

Notas:

* Rastreio positivo baseado em autorrelato. Vide texto para definições de depressão unipolar e depressão bipolar
 § Análise de covariância a um critério de classificação (One Way ANCOVA) ajustada para idade, estado civil (1=casado/amasiado), raça/etnia (1=branco;0=outro) e situação de desemprego (1=sim. 0=não) dos participantes como uma função do rastreio positivo para depressão bipolar.

|| Coeficiente de determinação.

¶ Funcionamento foi avaliado com a Escala de Avaliação Breve de Funcionamento (FAST). Pontuações mais altas em cada domínio do FAST são indicativas de pior funcionamento.

£ QoL foi avaliada com a versão abreviada do instrumento de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL-BREF). Pontuações mais altas nos domínios físicos, saúde mental, relações sociais e ambiental são indicativas de melhor QoL.

5.5 Uso de serviços de saúde

Observou-se, na Tabela 4, que o grupo de indivíduos rastreados positivamente para depressão bipolar tenderam a mostrar mais demandas por cuidados, prescrições de psicofármacos e uso serviços de saúde do que unipolares, respectivamente: de histórico de cuidados por profissional de saúde mental (n=22; 40% vs 51; 22,9%); maior recebimento de prescrição de algum benzodiazepínico (n=16; 29,1% vs 33;14,8%), antipsicótico típico (n=12; 21,8% vs n=19; 8,5%) e estabilizador do humor (n=4; 7,3% vs n=3; 1,3%); três ou mais visitas a médicos generalistas nos últimos 12 meses (n=26; 47,3% vs n=59; 26,4%). As diferenças se mantiveram após análise ajustada multivariável para confundidores. Chamou atenção o fato de que apenas quatro (7,3%) dos indivíduos do grupo bipolar tiveram registro de prescrição de estabilizador do humor e o maior uso de antipsicóticos típicos (12; 21,8%) em detrimento de atípicos (2; 3,6%), assim como a proporcional equivalência de antidepressivos prescritos para ambos os grupos em análise. Finalmente, o risco relativo ajustado de cada participante ter três ou mais consultas com um médico generalista foi cerca de duas vezes maior naqueles rastreados positivamente para depressão bipolar que nos rastreados positivamente para depressão unipolar (RR 2,09; IC 95% 1,27-4,52). Não houve diferenças significantes entre os grupos na frequência de hospitalização psiquiátrica no passado (Tabela 4).

Tabela 4- Cuidados de saúde mental e utilização de serviços de saúde pelos participantes rastreados positivamente para depressão bipolar *versus* unipolar

Característica	Depressão bipolar* (N=55)	Depressão unipolar* (N=223)	Análise (Depressão bipolar <i>versus</i> unipolar)		
			Análise não ajustada χ^2 § (Df)	p	RR ajustado (95% CI); R ² ¶
Passado de cuidado em saúde mental (N,%)	22 (40,0)	51 (22,9)	5,83 (1)	0,01	1,98 (1,11-3,78); 0,26
Passado de hospitalização psiquiátrica (N,%)	14 (25,4)	33 (14,8)	2,84 (1)	0,09	1,65 (0,80-3,39); 0,29
Prescrição de psicofármacos (últimos 30 dias)					
Uso de antidepressivo (N,%)	14 (25,4)	54 (24,2)	0,00 (1)	1,00	1,01 (0,49-2,10); 0,25
Uso de benzodiazepínico (N,%)	16 (29,1)	33 (14,8)	5,26 (1)	0,02	1,97 (1,09-4,12); 0,31
Uso de antipsicótico típico (N,%)	12 (21,8)	19 (8,5)	6,59 (1)	0,01	2,22 (0,97-5,31); 0,24
Uso de antipsicótico atípico (N,%)	2 (3,6)	5 (2,2)	0,01 (1)	0,91	1,44 (0,31-6,11); 0,26
Uso de estabilizador de humor (N,%)	4 (7,3)	3 (1,3)	4,13 (1)	0,04	4,75 (1,39-21,49); 0,22
Três ou mais visitas a MG ‡ (N,%)	26 (47,3)	59 (26,4)	8,05 (1)	<,01	2,09 (1,27-4,52); 0,24

Notas:

* Rastreamento positivo baseado em autorrelato. Vide texto para definições de depressão unipolar e depressão bipolar

§ Correção de Yates.

|| Modelos de regressão logística multivariados ajustados para idade, gênero, estado civil (1=casado/amasiado; 0=outros), raça/etnia (1=branco; 0=outros) e situação de desemprego (1=sim; 0=não) dos participantes como uma função do rastreamento positivo para depressão bipolar. Riscos relativos foram calculados a partir das *odds ratios* (OR's) na seguinte equação: $RR=OR/[(1-P_o) + (P_o \times OR)]$, onde P_o é a probabilidade de desfecho no grupo com rastreamento positivo para depressão unipolar.

¶ Coeficiente de determinação de Nagelkerke.

‡ Nos últimos 12 meses. MG=médico generalista.

6 DISCUSSÃO

A prevalência estimada neste estudo (rastreamento positivo de 4,6% para depressão bipolar e 18,6% para depressão unipolar) converge com outros resultados reportados na literatura (Tabela 5). Olfson *et al* (2005) rastrearam um transtorno do espectro bipolar entre pacientes depressivos de uma clínica de atenção primária nos Estados Unidos usando o QTH, encontrando prevalência estimada de 4,6% para depressão bipolar e 15,1% para depressão unipolar em amostra de 1143 usuários. Além disso, Poutanen *et al* (2008) referiram que cerca de 4,8% de pacientes com Depressão na atenção primária preenchem critérios para um Transtorno Bipolar com uma entrevista estruturada (CIDI-Composite International Diagnostic Interview).

Não obstante o achado de que 19,78% (n=55) dos deprimidos tiveram rastreamento positivo para depressão bipolar, a taxa de reconhecimento em 12 meses do THB foi de apenas seis pacientes (10,9%), corroborando a existência de baixas taxas de reconhecimento do transtorno na atenção primária descrita na literatura. Das *et al* (2005) relataram taxa de reconhecimento de 8,4% entre pacientes rastreados positivamente para Transtorno Bipolar com o QTH e que procuraram ajuda para seus sintomas em serviços primários, portanto ainda menor do que a verificada neste estudo. Smith *et al* (2011) realizaram um rastreamento em duas fases com 3117 indivíduos deprimidos em 45 locais de atendimento primário à Saúde no Reino Unido, para os quais foram aplicados dois instrumentos diferentes de autorrelato na primeira fase e, na segunda, realizaram entrevista clínica estruturada (MINI), obtendo estimativa de THB não diagnosticado variando de 3,3% (estimativa mais conservadora) e 21,6% (estimativa menos conservadora). Em estudo multicêntrico internacional com amostra de 5635 pacientes buscando tratamento para um Episódio Depressivo Maior atual em serviços psiquiátricos hospitalares (60,5%), ambulatoriais (22,5%) e comunitários (17%), Angst *et al* (2011) aplicaram critérios clínicos do DSM-IV, encontrando 16% do total como preenchendo critérios diagnósticos para THB, além de que este valor se elevaria para 47% da amostra mediante a aplicação de um critério específico para identificação de transtorno do espectro bipolar. Deste modo, os nossos achados acerca da prevalência de rastreamento positivo para depressão bipolar e baixa taxa de reconhecimento do THB no meio local encontram paralelo com outros estudos buscando identificar o THB entre pacientes deprimidos.

Tabela 5- Estudos descrevendo prevalência de depressão bipolar publicados no período de 2003 a 2013

Autor, ano	País	Amostra	Local de estudo	Instrumento	Prevalência
Xiang <i>et al</i> , 2013	China	1487 deprimidos	Hospitais psiquiátricos Enfermarias psiquiátricas em hospitais gerais	MINI	20.8%
Gill <i>et al</i> , 2012	Canadá	8355 deprimidos	Atenção primária	CIDI	2,5%
Bschor <i>et al</i> , 2012	Alemanha	252 deprimidos	Clínicas, consultórios privados e Departamentos de Psiquiatria de hospitais	DSM-IV 2 versões modificadas do DSM-IV Hypomania Checklist-32R	11,6-58,7%
Angst <i>et al</i> , 2011	Estudo internacional multicêntrico	5635 deprimidos	Serviços de saúde comunitários, ambulatórios e hospitais psiquiátricos	DSM-IV Critério para espectro bipolar	16% 47%
Smith <i>et al</i> , 2011	Reino Unido	3117 deprimidos	Atenção primária	DSM-IV Hypmania Checklist Bipolar Spectrum Diagnostic Scale	3,3-21,6%
Vieta <i>et al</i> , 2010	Espanha	739 Bipolares Eutímicos	Serviços de saúde mental comunitários	HAM-D 17 CES-D	16,9% 44,9% (depressão subclínica)
Takeshima; Kurata, 2010	Japão	87 deprimidos	Emergência psiquiátrica	DSM-IV	36%
Tafalla <i>et al</i> , 2009	Espanha	971 deprimidos	Ambulatórios de Psiquiatria	QTH	41%
Mak, 2009	China	65 deprimidos	Ambulatório de psiquiatria	SCID Critério diagnóstico de pesquisa de 2 dias para hipomania (THB II)	20,5% 35,9%
Kim <i>et al</i> , 2008	Coreia	111 deprimidos	Ambulatório de Psiquiatria	QTH + SCID + História clínica	53,2%
Kamat <i>et al</i> , 2008	EUA	1360 Diagnóstico prévio de depressão	Estudo de base populacional	QTH	6,9%
Bolge <i>et al</i> , 2008	EUA	1602 Diagnóstico prévio de depressão	Estudo de base populacional	Versão de autopreenchimento do DSM	14%
Sharma <i>et al</i> , 2008	Canadá	56 em depressão pós-parto	Ambulatório de especialidades	SCID	54%
Kiejna <i>et al</i> , 2005	Polônia	246 deprimidos	Ambulatório de Psiquiatria	DSM-IV Critério para espectro bipolar de Ghaemi <i>et al</i>	67,1%
Smith <i>et al</i> , 2005	Reino Unido	87 deprimidos	Ambulatório de Psiquiatria	DSM-IV	16,1%
Olfson <i>et al</i> , 2005	EUA	1143 deprimidos	Atenção primária	QTH	4,6%
Hirschfeld <i>et al</i> , 2005	EUA	649 deprimidos	Atenção primária	QTH	21,3
Regeer <i>et al</i> , 2004	Holanda	7076 da população geral	Estudo de base populacional	SCID	4,2%

A análise comparativa das características sociodemográficas (tabela 1) revelou diferença significativa, com proporção cerca de duas vezes maior de separados/divorciados entre o grupo bipolar em relação ao unipolar, o que remete não só ao desajustamento das relações interpessoais da pessoa vivendo com THB e maior chance de conflitos quando na vigência de sintomas maníacos/hipomaníacos, mas também insatisfação sexual dos cônjuges e aumento da tensão em face da instabilidade econômica vivenciada pelo casal ao longo do tempo da doença (LAM *et al*, 2005; MORRIS *et al*, 2013). Com efeito, os sintomas maníacos e depressivos dos indivíduos bipolares parecem interagir para acentuar o desajuste conjugal, empobrecendo o domínio interpessoal de funcionamento e mais reações hostis cotidianas (ROWE; MORRIS, 2012). Em amostra representativa nos Estados Unidos, Merikangas *et al* (2007) verificaram grande proporção de sujeitos que foram casados naqueles detectados como tendo um transtorno do espectro bipolar. Por outro lado, outros estudos descreveram proporção semelhante de separados/divorciados entre unipolares e bipolares (OLFSON *et al*, 2005; BERLIM *et al*, 2004) ou até mesmo maior entre unipolares (MORENO *et al*, 2012). Bauwens *et al* (1998) estudaram pacientes com THB e Transtorno Depressivo Maior durante um ano, concluindo que os episódios afetivos recorrentes estiveram associados com prejuízo no ajustamento social em ambos os grupos, afetando similarmente as relações e desempenho no trabalho, e, especificamente, relações sociais e lazer no grupo bipolar, enquanto o desajuste conjugal foi mais associado aos episódios recorrente entre unipolares. Assim, não há uma predominância clara de estado civil entre pacientes com THB e Transtorno Depressivo Maior.

No concernente, à expressão psicopatológica da Depressão, não houve diferenças significativas pelos escores fatoriais (sintomas somáticos, afetos negativos e anedonia), mas se detectou maior gravidade no escore total da CES-D no grupo bipolar (Tabela 2). A similaridade fenomenológica não é surpresa, dado que inexistem critérios válidos para diferenciar a expressão sintomática depressiva do THB do quadro depressivo no Transtorno Depressivo Maior (BOWDEN, 2005; MITCHELL; MALHI, 2004; WEISTOCK *et al*, 2010). Alguns estudos, porém, relataram que a depressão bipolar pode ter maior impacto clínico do que a depressão unipolar, quando se consideram, por exemplo, o início da doença, número de episódios e risco de suicídio, apesar de similar intensidade global da depressão entre grupos (bipolar e unipolar) (AKISKAL *et al*, 2006; ALLILAIRE *et al*, 2001; MORENO *et al*, 2012; PERLIS *et al*, 2005; VERGUNST *et al*, 2013).

Foi detectada maior presença de ideação suicida no grupo bipolar do que no unipolar (36,3% vs 18,4%) (tabela 2). Primeiro, estudos prévios reportaram maior probabili-

dade de ideação suicida e maior gravidade da depressão entre aqueles rastreados positivamente para depressão bipolar (OLFSON *et al*, 2005; POTANEN *et al*, 2008). Segundo, apesar de não existir uma associação clara entre comorbidades médicas e suicídio, a maior presença de comorbidades na amostra (tabela 2) pode ter representado um fator de ideação suicida (ABREU *et al*, 2009; CLASSEN; TRIVEDI; RUSH, 2007). Terceiro, uma possível explicação para maior ideação suicida no grupo bipolar desta amostra reside nas diferenças do perfil de medicamentos prescritos (tabela 4). Esta hipótese é factível, uma vez que, à época da coleta dos dados nas UBS (2010-2011), predominava no SUS a dispensação de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, nortriptilina) e, dentre os inibidores de recaptação de serotonina, somente a fluoxetina (BRASIL, 2010). Ambos os grupos tiveram similar frequência de antidepressivos prescritos (25,4% vs 24,2%), respectivamente, depressão bipolar e unipolar), sendo que apenas quatro (7,3%) do grupo com rastreamento positivo para depressão bipolar estavam em uso de um estabilizador do humor. O uso de antidepressivos tem sido associado à emergência de sintomas (hipo) maníacos, mesmo durante a depressão, ao passo que, em estados mistos e ciclagem rápida, o risco de suicídio parece estar elevado (MCELROY *et al*, 2006; RIHMER; GONDA, 2012; VALTONEN *et al*, 2007). Conforme Hirschfeld *et al* (2005), entre pacientes tomando antidepressivo por Depressão na atenção primária, cerca de dois terços dos rastreados positivamente para Transtorno Bipolar nunca receberam este diagnóstico, o que pode aumentar não só a ideação suicida, mas os comportamentos suicidas também. Finalmente, alguns aspectos que poderiam contribuir para a diferença de ideação suicida entre os grupos não foram avaliados neste estudo, a exemplo dos Transtornos de Personalidade e Transtornos relacionados a substâncias (GONDA *et al*, 2012; UNDURRAGA *et al*, 2012).

Os pacientes com rastreamento positivo para depressão bipolar também mostraram pior saúde física (47,3% vs 31,4), expressa por maior prevalência de indivíduos com, pelo menos, duas condições crônicas comórbidas (tabela 2), isto é, multimorbidade. Multimorbidade foi definida como a presença de duas ou mais condições crônicas conforme definição da OMS, a qual é utilizada internacionalmente, em especial, no âmbito da Medicina de Família, pois a ocorrência de múltiplas condições crônicas é altamente prevalente na população assistida na atenção primária (BRETTSCHEIDER *et al*, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008b; VAN DEN AKKER *et al*, 1998).

Há grande carência de artigos comparando comorbidade física (ou especificamente multimorbidade) da depressão bipolar em relação à depressão unipolar, mas dados da literatura podem fornecer algumas evidências úteis ao debate. Segundo revisão de Uzun *et al* (2009), a taxa de comorbidades médicas na Depressão varia de 10 a 40%. Nos Estados Unidos, dados do estudo *National Comorbidity Survey* indicaram que a prevalência em 12 meses do número de diagnósticos de doenças crônicas na Depressão Maior variou segundo o número de sintomas, com 5% e 6,9% (para um e dois ou mais diagnósticos, respectivamente) entre aqueles com cinco a seis sintomas na Depressão Maior e, 5,6% e 12,5 (para um e dois ou mais diagnósticos, respectivamente) entre o que apresentavam sete a nove sintomas, cuja soma dá 30% com pelo menos uma doença crônica (KESSLER, 1997). Na Coreia, Kim *et al* (2011) encontraram 34% de pacientes com Depressão Maior (n=723) tendo pelo menos uma condição médica geral comórbida em serviços hospitalares (dois universitários e 16 hospitais gerais). Por outro lado, algumas pesquisas descreveram prevalência de pelo menos uma comorbidade médica variando de 32,4% a 90% no Transtorno Bipolar (GOMES, 2012; KEMP *et al*, 2010; MAGALHÃES *et al*, 2012; MAINA *et al*, 2012; MCINTYRE *et al*, 2006; PERRON *et al*, 2009).

Segundo Magalhães *et al* (2012), há uma morbidade cumulativa no THB, encontrando-se crescente presença de doenças crônicas quanto maior o número de episódios depressivos prévios (65% naqueles de mais de 10 episódios). Maina *et al* (2012) encontraram prevalência de 55% de comorbidades, em especial de hipertensão e doenças metabólicas, e associação destas com o número de anos sem um diagnóstico correto de THB. Em pacientes acima dos 60 anos de um ensaio controlado randomizado, Gildengers *et al* (2008) encontraram similares escores de morbidade e número de sistemas afetados entre THB (n=54) e Depressão Maior (n=108), porém uma análise ajustada revelou índice de massa corpórea mais alto e maior impacto das doenças endócrino metabólicas e respiratórias nos bipolares. Adicionalmente, vale destacar que prevalência de 47,3% de multimorbidade (grupo com rastreio positivo para depressão bipolar) no presente estudo é maior do que a encontrada na população geral e na quinta década de vida em estudos de base populacional (BARNETT *et al*, 2012; ORNSTEIN *et al*, 2013; VAN DEN AKKER *et al*, 1998). Em suma, a literatura aponta para um maior nível de comorbidade de bipolares em relação aos deprimidos unipolares, como também que estes possuem um nível de morbidade maior que o da população geral e semelhante ao da terceira idade.

Os achados sobre percepção de QV corroboraram o componente físico como estando mais afetado no grupo com rastreio positivo para depressão bipolar (tabela 3). Não obstante Berlim *et al* (2004) terem descrito apenas o domínio psicológico do WHOQOL-BREF como estando mais afetado em pacientes com THB de um serviço especializado (n=25 bipolares; n=89 unipolares), estudos com amostras maiores comungam, pelo menos em parte, quanto à existência de diferenças de QV entre os transtornos afetivos. Yatham *et al* (2004) avaliaram QV na depressão bipolar, tendo comparado dados de 920 bipolares I que responderam ao SF-36 com os cinco estudos sobre QV na depressão unipolar (todos com n>100), utilizando o mesmo instrumento (SF-36). Os resultados de Yatham *et al* (2004) mostraram maior prejuízo na QV, em especial no que tange às habilidades sociais, atividades no trabalho, realização atividades de rotina e tarefas, como indicado pelos escores relativos à saúde geral, funcionamento social, papéis físicos e emocionais. Moreno *et al* (2012) compararam as características de QV do episódio depressivo entre os transtornos afetivos (n=935 bipolares I; n=494 bipolares II; n=5695 Transtorno Depressivo Maior), verificando, mediante aplicação do SF-12, que o componente físico geral, de funcionamento social, papéis emocionais e de saúde mental estavam mais afetados no THB I do que no THB II e Transtorno Depressivo Maior, respectivamente, mas a pontuação geral do componente físico era pior nos deprimidos unipolares e tinham melhor funcionamento social do que o THB II. Observando-se os resultados de Yatham *et al* (2004) e Moreno *et al* (2012), os quais utilizaram instrumentos de escopo teórico e propriedades psicométricas semelhantes (família de instrumentos de QV *Medical Outcomes Short Form*) e amostras de um grande ensaio clínico duplo-cego multicêntrico (15 países) e de uma base populacional (dados do estudo *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*), conclui-se por uma convergência nos achados de que há uma percepção de QV pior na depressão bipolar que na depressão unipolar quanto aos aspectos físicos, sociais e emocionais. A isso se ajunta o fato de a maioria dos estudos sobre QV no THB referirem algum prejuízo relacionado à saúde física ou função física, a despeito das diferenças metodológicas (ISHAK *et al*, 2012; MICHALAK *et al*, 2008; NAMJOSHI; BUESCHING, 2001; REVICKI *et al*, 2005). O achado de uma pior QV no domínio físico no grupo bipolar pode ser parcialmente explicado por um maior nível de comorbidades médicas neste grupo, não obstante a maioria dos estudos sobre QV no THB haver mostrado como aspecto comum um prejuízo em dimensões/domínios relativos à saúde física e/ou funcionamento físico. Também mais estudos comparando a QV da depressão bipolar *versus* depressão unipolar na atenção primária são necessários para confirmar os achados deste estudo.

A grande presença de comorbidades médicas no THB tem sido objeto de debates sobre que fatores estão implicados. De um lado, atraso na identificação do THB, comportamentos de risco à saúde, estabelecimento de estilos de vida insalubres e ganho de peso por uso de medicações estariam associados ao desenvolvimento de morbidades e maior gravidade no curso do transtorno (CERIMELE; KATON, 2013; KEMP *et al*, 2010; MAINA *et al*, 2012; MCINTYRE *et al*, 2006). De outro lado, aponta-se o desequilíbrio alostático como predispondo a uma neuroprogressão imunomediada, e com alterações endócrino metabólicas relacionadas ao desenvolvimento de doenças crônicas, tais como diabetes e doenças cardiovasculares (GRANDE *et al*, 2012; LEBOYER *et al*, VIETA *et al*, 2013b). Levy e Manove (2012) propuseram um modelo integrativo dos fatores que interagem por diversos caminhos para produzir morbidade e incapacidade, prendendo as pessoas em um ciclo maligno que acelera o declínio psicossocial:

- a) caminho 1: um grande componente genético influencia o início, gravidade e progressão da doença;
- b) caminho 2: os sintomas têm um impacto direto no funcionamento psicossocial. Alterações recorrentes de humor, sintomas residuais interepisódicos, hospitalizações, transtornos relacionados ao uso de substâncias e psicose podem perturbar o engajamento psicossocial necessário para o desenvolvimento funcional;
- c) caminho 3: episódios afetivos recorrentes resultam em estresse fisiológico crônico relacionado à hiperexcitação do sistema nervoso autonômico e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal;
- d) caminho 4: os efeitos fisiológicos do estresse são neurotóxicos e levam a declínio cognitivo ao longo do tempo;
- e) caminho 5: prejuízo cognitivo em geral, e disfunção executiva em particular, dificultam a capacidade de atender às demandas psicossociais;
- f) caminho 6: a dificuldade em atender às demandas psicossociais cria dificuldades sociais, aumentando o estresse ambiental;

- g) caminho 7: estresse ambiental, e psicossocial em particular, agravam a expressão fenotípica do transtorno de humor, levando a um curso mais grave de doença;
- h) caminho 8: a intensificação dos sintomas e sua recorrência exacerbam o distúrbio no ritmo social e estresse ambiental;
- i) caminho 9: estresse psicossocial contribui para hiperexcitação do sistema nervoso autonômico e eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal;
- j) caminho 10: repetidas experiências de insucesso psicossocial agravam a ansiedade relacionada às demandas psicossociais;
- k) caminho 11: ansiedade tem efeitos agudos no funcionamento cognitivo durante desafios psicossociais. Sobrepondo-se aos déficits cognitivos. A ansiedade compromete adicionalmente o controle da atenção e funções executivas;
- l) caminho 12: o encontro específico entre déficit cognitivo e desafios no contexto psicossocial pioram a ansiedade;
- m) caminho 13: a ansiedade associada com desafios funcionais levam o indivíduo a evitar exposição a demandas psicossociais e a um engajamento psicossocial marginal.

Em relação às medidas clínicas de funcionamento, os grupos não diferiram na pontuação geral do FAST e na maioria dos domínios, salvo o domínio finanças, onde o grupo com rastreamento positivo para depressão bipolar mostrou pior funcionamento (tabela 3). Um trabalho prévio na atenção primária também não verificou diferenças de funcionamento entre bipolares e unipolares (OLFSON *et al*, 2005), entretanto, a dificuldade em lidar com as finanças encontrada é compatível com as dificuldades financeiras por que passam os bipolares no curso do transtorno (JONSSON *et al*, 2008).

É fato que a literatura dá suporte às propriedades do FAST em diferenciar funcionamento de grupos em eutímia, mania e depressão, porém não entre depressão bipolar e unipolar (CACILHAS *et al*, 2009; ROSA *et al*, 2007). Não se há de descartar, entretanto, pacientes com um misto de sintomas na amostra avaliada, uma vez que (hipo)mania subsindrômica durante episódios depressivos é comum (AKISKAL *et al*, 2005; BENAZZI,

2008; JUDD *et al*, 2012). Por exemplo, em uma amostra de pacientes rastreados com o QTH e que tiveram confirmação do diagnóstico de THB pelo critério DSM-IV, 22% estavam vivenciando um episódio misto e 24% dos bipolares eram cicladores rápidos ao tempo da pesquisa (STANG *et al*, 2007). Consoante Rosa *et al* 2009, que avaliaram bipolares eutímicos, problemas financeiros estão significativamente associados com o número de episódios prévios maníacos, mistos e o total de episódios. Assim, a diferença encontrada em lidar com dinheiro pode ser indício de estado depressivo misto em pelo menos uma parte do grupo com rastreamento para depressão bipolar, manifestando-se, pois, mediante comportamentos financeiros imprudentes (FLETCHER *et al*, 2013).

Os prejuízos cognitivos guardam estreita relação com a execução de tarefas, ampliam o efeito desadaptativo da psicopatologia maníaca na lide com finanças, persistem ao longo das fases e parecem se acentuar com o tempo (GILDENGERS *et al*, 2013; ROSA *et al*, 2012). Em um experimento, Laloyaux *et al* (2013) compararam 21 pacientes com transtornos do espectro bipolar (em diferentes fases de humor) e 21 controles saudáveis quanto ao desempenho em simulação de compras e relação com testes cognitivos, verificando que o grupo teste demorou mais consultando a lista de itens fornecida e a realizar uma compra de no máximo 20 euro, como também estes resultados estiveram correlacionados sobretudo a déficit nas funções executivas e duração da doença. As dificuldades financeiras decorrentes do funcionamento empobrecido no cotidiano serão, portanto, mais um fator de ansiedade e gatilho para desequilíbrio alostático no complexo processo de progressão do THB (LEVY; MANOVE, 2012).

A procura de profissionais da área de saúde mental na vida (psiquiatras e psicólogos) e de médicos generalistas nos últimos 12 meses foi cerca de duas vezes maior entre os bipolares, resultado congruente com os de outras pesquisas (tabela 4). Moreno *et al* (2012) verificaram que deprimidos bipolares receberam mais algum tipo de tratamento de saúde mental e prescrição de fármacos do que bipolares II e unipolares respectivamente. Sobre amostra de pacientes bipolares (n=44 tipo I; n=102 tipo II) e unipolares (n=279) de um serviço terciário na Austrália, Parker *et al* (2012) relataram que unipolares procuravam menos os médicos generalistas por suas alterações de humor, enquanto bipolares I e unipolares tinham mais probabilidade de procurar um psiquiatra do que bipolares II, ao passo que estes tenderam a procurar mais os psicólogos. Adicionalmente, um estudo de base populacional (n=3059) realizado por Fry *et al* (2005) descreveu mais uso de serviços de saúde em geral

(primários, secundários e terciários) por aqueles rastreados positivamente do que os rastreados negativamente para THB.

Ainda que o grupo com rastreamento positivo para depressão bipolar tenha recebido mais cuidados especializados, cumpre observar que menos da metade (40%) do grupo relatou pelo menos uma consulta especializada, enquanto 47,3% haviam tido três ou mais consultas com um médico generalista nos locais de estudo no último ano, indiciando, assim, maior frequência de atendimentos na Atenção Básica (Tabela 4). Estes resultados suscitam a questão das lacunas de assistência especializada das Redes de Atenção Psicossocial no SUS, todavia estudos com base em registros oficiais de consulta forneceriam uma dimensão mais fidedigna da lacuna de assistência e do uso de serviços de saúde por pessoas vivendo com THB no meio local (MATEUS *et al*, 2008; KOHN *et al*, 2004).

Pelo menos grande parte dos chamados usuários frequentes na atenção primária expressa algum transtorno mental e, parte destes um transtorno de humor. Foster; Jordan e Croft (2006) selecionaram randomicamente 1000 pacientes de nove locais de atendimento primário e analisaram o banco de dados de consultas médicas, verificando forte associação dos usuários considerados como tendo alta e muito alta frequência de atendimentos com transtornos mentais e doenças hematológicas, circulatórias, digestivas, endócrinas e causas de lesão e envenenamento. Um rastreamento em duas fases, realizado em cinco clínicas de cuidados primários na Espanha (n=521), descreveu 30,2% dos usuários frequentes (n=318; ≥ 12 consultas/ano) e 10,8% dos usuários de rotina (n=203; menos de 12 consultas/ano) como tendo algum transtorno psiquiátrico, estando os quadros depressivos e somatoformes bastante associados ao uso frequente de serviços (GILI *et al*, 2011). Entre os deprimidos usuários frequentes, uma parcela é, decerto, composta de pacientes bipolares, os quais frequentemente recebem o diagnóstico de um Transtorno Depressivo Maior e tratamento com antidepressivos (ANGST *et al*, 2011; BOLGE *et al*, 2008; CERIMELE *et al*, 2013; DAS *et al*, 2005; HIRSCHFELD *et al*, 2005; OLFSON *et al*, 2005; SMITH *et al*, 2011).

Houve semelhante frequência de prescrição de antidepressivos entre os grupos, como também estes fármacos estiveram à frente de outras classes (benzodiazepínicos e antipsicóticos típicos) prescritas mais frequentemente para o grupo rastreado positivamente para depressão bipolar (Tabela 4). Além disso, os estabilizadores do humor e antipsicóticos atípicos tiveram prescrição minoritária, embora com diferença estatística apenas para estabilizadores do humor (Tabela 4). Similarmente, em uma clínica de cuidados primários

destinada a pessoas com baixa renda nos Estados Unidos, Olfson *et al* (2005) constataram 49% dos pacientes rastreados para depressão bipolar em uso de antidepressivos nos últimos 30 dias, com o agravante de que 70,8% destes não estavam em uso simultâneo de um estabilizador do humor ou um antipsicótico, além de que os pacientes do grupo bipolar relataram mais hospitalizações na vida. Das *et al* (2005) reportou maior probabilidade de um tratamento de saúde mental no passado entre usuários rastreados positivamente para THB e 43,9% deles referiram ter recebido prescrição de psicofármacos nos últimos 30 dias em relação aos rastreados negativamente, mas somente 6,5% tomaram uma medicação estabilizadora do humor no último mês. Apesar de os antipsicóticos atípicos terem acumulado evidências de eficácia no tratamento da mania e da depressão bipolar, os pacientes do grupo rastreado positivamente para depressão bipolar receberam prescrição mais extensiva de antipsicóticos típicos (GOIKOLEA *et al*, 2013; SINGH; CHEN; CANUSO, 2012).

Malgrado os antidepressivos ainda continuem sendo a droga mais prescrita para THB e respondam por mais da metade dos casos de não concordância com recomendações de *guidelines*, houve substancial incremento da proporção de uso de antipsicóticos atípicos (e redução do uso de típicos) e ácido valpróico/valproato dos anos 90 para a década passada no Reino Unido e Estados Unidos, com predominância do valproato sobre o lítio neste último (HAYES *et al*, 2011; PATERNITI; BISSERBI, 2013). Os *guidelines* atuais têm em comum a essencialidade de estabilizadores humor clássicos (lítio ou anticonvulsivantes) e antipsicóticos atípicos no armamentário terapêutico para o THB, além de contraindicar a monoterapia antidepressiva em face das controvérsias de sua eficácia na depressão bipolar e/ou que pioram o curso clínico dos bipolares (FOUNTOLAKIS *et al*, 2012; GOODWIN *et al*, 2008; NIVOLI *et al*, 2011; YATHAM *et al*, 2013). Isto posto, o perfil de prescrição da amostra é indício de um padrão inadequado de tratamento e distoante com as referidas recomendações. Cabe observar que os antipsicóticos atípicos em geral têm prescrição e dispensação em farmácias de serviços especializados e o Ministério da Saúde do Brasil restringe sua liberação apenas para Esquizofrenia refratária (BRASIL, 2013), o que torna menos provável serem receitados na Atenção Básica.

Em ambos os grupos, os benzodiazepínicos foram bastante usados, estando em segundo lugar, o que não difere do perfil geral de psicotrópicos dispensados no SUS, sobretudo levando em conta que o gênero feminino é associado ao uso de benzodiazepínicos (WANDERLEY; CAVALCANTI; SANTOS, 2010) e estas foram maioria na amostra (tabela 1). Por outro lado, verificou-se uma probabilidade duas vezes maior de consumo de

benzodiazepínicos no grupo com rastreio positivo para depressão bipolar, sugerindo que parte do grupo de depressão bipolar tivesse sintomas mistos. Por exemplo, em um estudo naturalístico multicêntrico envolvendo dez países da Europa e América do Sul, os ansiolíticos foram mais prescritos nos episódios mistos, depressivos, maníacos, hipomaníacos e na eutímia, respectivamente (VIETA *et al*, 2013). Outros estudos encontraram um grande uso de benzodiazepínicos no THB, aparecendo associado a maior gravidade sintomática, viradas de mania para depressão e sintomas mistos, ao passo que uma ligação entre ansiedade e mania/estados mistos contribuiria para explicar a maior demanda por ansiolíticos (AZORIN *et al*, 2011; CARTA *et al*, 2011; GONZÁLEZ-PINTO *et al*, 2012; VIETA *et al*, 2009;).

Ao mesmo tempo em que significativa parcela das prescrições de psicofármacos tem origem em serviços primários (OHAYON *et al*, 1998; WANDERLEY; CAVALCANTI; SANTOS, 2010), médicos de família costumam se sentir desconfortáveis ou hesitantes em prescrevê-los a pacientes bipolares (sobretudo antipsicóticos), consideram que isto não faz parte do seu papel e raramente ou ocasionalmente deveriam fazê-lo (SANSONE; FORBIS; SOSA, 2011; SANSONE; SANSONE, 2011). Em face do contraste, urge iniciativas continuadas de educação e apoio matricial de equipes de saúde mental que favoreçam a identificação precoce e manejo por médicos de família, o uso racional de medicamentos no âmbito da Rede de Atenção Básica e um cuidado colaborativo entre equipes (BRASIL, 2003; CERIMELE *et al*, 2013; KILBOURNE *et al*, 2012; WHO, 2008c). Realizar este nível de integração entre diferentes esferas de atenção à saúde não é, em absoluto, primário ou trivial, pelo contrário, encontra obstáculos infraestruturais, de excesso de demanda, carência de recursos, político-organizacionais, dificuldades de comunicação, subjetivos de cada profissional, epistemológicos (de cada profissão) e éticos (responsabilidades e cuidado com informações dos pacientes) (CUNHA; CAMPOS, 2011; CAMPOS; DOMITTI, 2007; MORAIS; TANAKA, 2012). Assim, a integração da Rede de Atenção Básica à Saúde com a Rede de Atenção Psicossocial implicará refinado planejamento e trabalho árduo de diferentes partícipes da área de saúde.

Este estudo é o primeiro do Brasil com o objetivo de estimar a prevalência da depressão bipolar entre usuários da Atenção Básica e, de que se tem conhecimento, o segundo da América Latina a comparar depressão bipolar e depressão unipolar em relação à qualidade de vida e o primeiro, na literatura, a estimar multimorbidade no Transtorno Bipolar com base no critério da OMS em amostra de atenção primária à saúde. Os resultados obtidos

contribuirão para o debate sobre depressão bipolar *versus* unipolar em relação às variáveis analisadas aqui e suprir uma carência de dados epidemiológicos sobre o THB no meio local.

Há algumas limitações metodológicas que precisam ser consideradas. Primeiramente, o delineamento transversal não possibilita inferências causais, ao passo que os resultados merecem replicação em estudos longitudinais ou controlados. Por outro lado, estudos transversais permitem a descrição de variáveis, seu padrão de distribuição e exame de associações em um dado ponto do tempo. Obteve-se, pois, um retrato sobre as populações pesquisadas em determinado contexto histórico da saúde pública em Fortaleza-CE (2010-2011), instigando novas hipóteses ao grupo de pesquisa. Segundo, um rastreamento positivo não significa que o THB esteja necessariamente presente e desconhecem-se as propriedades psicométricas do QTH na comunidade ou entre usuários de serviços primários. Para Zimmerman e Galione (2011), a validação em serviços psiquiátricos infla as propriedades psicométricas do QTH e sua performance está relacionada ao limiar para identificação de casos e ao subtipo bipolar examinado. É verdade que a versão brasileira do QTH foi validada em uma amostra de conveniência de pacientes psiquiátricos ambulatoriais com transtornos do humor, mas o instrumento revelou boa consistência interna, sensibilidade, especificidade, bons valores preditivos e, na comparação com o padrão ouro, identificou 60,5% dos bipolares corretamente (Castelo *et al*, 2010). Considerando que os dois grupos têm proporção semelhante de falsos positivos e negativos, a maior parte dos pacientes comparados são prováveis deprimidos bipolares (CES-D+/QTH+) e unipolares (CES-D+/QTH-), ressalvando-se como ideal o diagnóstico a partir de uma entrevista clínica. Uma terceira limitação é que não houve um grupo controle sem transtorno do humor oriundo da mesma população de usuários dos postos de saúde envolvidos na pesquisa, não se podendo afirmar sobre diferenças dos pacientes dos grupos rastreados positivamente para depressão em relação à população geral. Analogamente, não foi possível comparar pacientes com sintomas mistos e aqueles somente deprimidos, ou entre deprimidos de cada subtipo bipolar, nem foram avaliadas as comorbidades psiquiátricas na amostra, não sendo possível, portanto, controlar alguns fatores nos modelos multivariados. Finalmente, avaliaram-se as diferenças entre os grupos, porém não o grau de correlação entre variáveis, por exemplo, o quanto os sintomas depressivos explicariam os escores de QV ou os de funcionamento do FAST. Em verdade, as limitações ora mencionadas são vistas positivamente, porque apontam uma profícua agenda de pesquisa.

Em suma, os achados deste estudo mostraram prevalência relevante, baixa taxa de detecção e sugeriram um padrão de tratamento inadequado na Atenção Básica, como também se observou um maior impacto da depressão bipolar por diferentes medidas, e, conseqüentemente, do THB no concernente à depressão unipolar em pacientes oriundos de serviços comunitários. Embora desafiante em sua implementação no sistema de saúde, a detecção precoce e tratamento ganham realce com suporte neste estudo, pois os resultados indiciam a existência de inúmeros falsos deprimidos unipolares, agravando o curso clínico sem tratamento ou com tratamento inadequado no âmbito da Atenção Básica, onde a prevenção secundária poderia acontecer.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência estimada da depressão bipolar e baixa taxa de detecção do THB são compatíveis com a da literatura e sinalizam um problema de saúde pública, na medida em que inúmeros indivíduos são tratados como deprimidos unipolares, agravando o curso clínico a partir de serviços de base comunitária, onde a prevenção secundária poderia ser tentada mediante instrumentos de rastreamento ou de critérios clínicos que aumentem ao menos o nível de suspeição antes de uma segunda avaliação por um suporte especializado (interconsulta, apoio matricial na Atenção Básica ou serviço de referência em saúde mental, por exemplo, ambulatório de Psiquiatria ou um CAPS).

As diferenças encontradas apontam para maior carga de doença no grupo com rastreamento positivo para depressão bipolar. Embora não se tenham detectado diferenças fenomenológicas pela CES-D, houve, no grupo bipolar, mais ideação suicida, comorbidades médicas, prejuízo funcional e pior QV, ao mesmo tempo em que os pacientes deste grupo demandaram mais consultas de médicos generalistas, de especialistas do campo da saúde mental e por prescrição de psicofármacos. Verificou-se, ainda, um perfil de medicamentos prescritos inadequado para o THB do ponto de vista das diretrizes clínicas modernas. Os achados retrocitados apontam para melhor estruturação dos serviços de saúde, busca do aperfeiçoamento do ensino da Psiquiatria na graduação, capacitação e suporte continuados em saúde mental às equipes da Estratégia de Saúde da Família e iniciativas institucionais que favoreçam a integração de cuidados em saúde mental desde a Atenção Básica.

Ante o exposto, sugere-se como agenda de pesquisa sobre a depressão bipolar: a) realização de inquéritos seriados com pacientes do nível primário, secundário e terciário, possibilitando descrever o comportamento das variáveis ao longo do tempo, assim como a testagem da força de associação entre estas; b) validação da CES-D e do QTH na comunidade; c) desenvolvimento e validação de um instrumento capaz de diferenciar a depressão bipolar da unipolar; d) comparação do impacto da doença entre categorias diagnósticas ou entre estados de humor diferentes e com a população geral; e) aprofundar o estudo das comorbidades, segundo recortes de gênero, faixa etária, número de episódios, gravidade clínica, anos sem diagnóstico; f) recalcular a carga global de doença do THB e do Transtorno Depressivo Maior com base em dados locais; g) Revisão Sistemática e Metanálise comparando depressão bipolar com unipolar com base em artigos usando os instrumentos SF-36 e WHOQOL, os mais usados para avaliar QV no THB.

Conclui-se, pois, que, embora com prevalência relevante nos serviços primários, os pacientes bipolares são pouco reconhecidos durante a depressão. O grupo com rastreamento positivo para depressão bipolar exibiu um maior impacto clínico, assim como maior taxa de comorbidade, pior funcionamento, QV e mais demandas por cuidados de saúde do que o grupo rastreado positivamente para depressão unipolar. Isto realça a ideia de que o Transtorno Bipolar é negligenciado quanto à detecção e ao tratamento, o que serve de alerta a profissionais e gestores da área de saúde.

REFERÊNCIAS

- ABREU, L. N.; LAFER, B.; BACA-GARCIA, E.; OQUENDO, M. A. Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician. **Rev Bras Psiquiatr**, v.31, p.271-80, 2009.
- AKISKAL, H. S. Searching for behavioral indicators of bipolar II in patients presenting with major depressive episodes: the "red sign," the "rule of three" and other biographic signs of temperamental extravagance, activation and hypomania. **J Affect Disord.**, v.84, n.2-3, p.279-90, feb.2005.
- AKISKAL, H. S. The emergence of the bipolar spectrum: validation along clinical-epidemiologic and familial-genetic lines. **Psychopharmacol Bull.**, v. 40, n.4, p. 99-115, 2007.
- AKISKAL, H. S.; BENAZZI, F.; PERUGI, G.; RIHMER, Z. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. **J Affect Disord.**, v.85, n.3, p.245-58, apr.2005.
- AKISKAL, H. S.; AKISKAL, K. K.; LANCRENON, S.; HANTOUCHE, E. G.; FRAUD, J. P.; GURY, C.; ALLILAIRE, J. F. Validating the bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: overview of the phenomenology and relative prevalence of its clinical prototypes. **J Affect Disord.**, v.96, n.3, p.197-205, dec. 2006.
- ALBERT, U.; ROSSO, G.; MAINA, G.; BOGETTO, F. Impact of anxiety disorder comorbidity on quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. **J Affect Disord.**, v.105, n.1-3, p.297-303, jan. 2008.
- ALLILAIRE, J. F.; HANTOUCHE, E. G.; SECHTER, D.; BOURGEOIS, M.L.; AZORIN JM, LANCRENON S, CHÂTENET-DUCHÊNE L, AKISKAL HS. Frequency and clinical aspects of bipolar II disorder in a French multicenter study: EPIDEP]. **Encephale.**, v.27, n.2, p.149-58, mar./apr. 2001.
- ALTSHULER, L. L.; POST, R. M.; BLACK, D. O.; KECK, P. E. J. R.; NOLEN, W. A.; FRYE, M. A.; SUPPE, T.; GRUNZE, H.; KUPKA, R. W.; LEVERICH, G. S.; MCELROY SL, WALDEN J, MINTZ J. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. **J Clin Psychiatry.**, v.67, n.10, p.1551-60, oct. 2006.
- ALTMAN, S.; HAERI, S.; COHEN, L. J.; TEN, A.; BARRON, E.; GALYNKER, I. I.; DUHAMEL, K. N. Predictors of relapse in bipolar disorder: A review. **J Psychiatr Pract.**, v.12, n.5, p.269-82, sep. 2012.
- AMINI, H.; SHARIFI, V. Quality of Life in Bipolar Type I Disorder in a One-Year Followup. **Depress Res Treat.**, 2012.
- ATKINSON, M.; ZIBIN, S.; CHUANG, H. Characterizing Quality of Life Among Patients With Chronic Mental Illness: A Critical Examination of the Self-Report Methodology. **Am J Psychiatry**, v. 154, p.99-105, 1997.

AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.22, n.3, p.106–115, 2000.

ANGST, J.; SELLARO, R. Historical Perspectives and Natural History of Bipolar Disorder. **Biol Psychiatry J.**, v.48, p.445–457, 2000.

ANGST, J.; MARNEROS, A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. **Journal of Affective Disorders**, v. 67, p. 3-19, 2001.

ANGST, J.; CASSANO, G. The mood spectrum: improving the diagnosis of bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v.7 (Suppl. 4), p. 4–12, 2005.

ANGST, J.; ANGST, F.; GERDER-WERDER, R.; GAMMA, A. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. **Arch Suicide Res.**, v.9, n.3, p.279-300, 2005a.

ANGST, J.; SELLARO, R.; STASSEN, H. H.; GAMMA, A. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. **J Affect Disord.**, v.84, n.2-3, p.149-57, feb. 2005b.

ANGST, J.; AZORIN, J. M.; BOWDEN, C. L.; PERUGI, G.; VIETA, E.; GAMMA, A.; YOUNG, A. H. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. **Arch Gen Psychiatry**, v.68, n.8, p.791-8, aug. 2011.

ANGST, J.; HENGARTNER, M. P.; GAMMA, A.; VON ZERSSSEN, D.; ANGST, F. Mortality of 403 patients with mood disorders 48 to 52 years after their psychiatric hospitalization. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.**, v.4, nov. 2012.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION-APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: texto revisado-DSM-IV-TR**. Porto Alegre: Artmed, 2007.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION(APA). **Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5**. Disponível em:

<<http://www.dsm5.org/Documents/changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf>>.

Acesso em: jul 2012.

ARNOLD, L. M.; WITZEMAN, K. A.; SWANK, M. L.; MCELROY, S. L.; KECK JR, P. E. Health-related quality of life using the SF-36 in patients with bipolar disorder compared with patients with chronic back pain and the general population. **J Affect Disord.**, v.57, n.1-3, p.235-9, jan./mar. 2000.

AWAD, A. G.; RAJAGOPALAN K, BOLGE S. C, MCDONNELL, D. D. Quality of life among bipolar disorder patients misdiagnosed with major depressive disorder. **J Clin Psychiatry.**, v.9, n.3, p.195-202, 2007.

AZORIN, J. M.; ANGST, J.; GAMMA, A.; BOWDEN, C. L.; PERUGI, G.; VIETA, E.; YOUNG, A. Identifying features of bipolarity in patients with first-episode postpartum

depression: findings from the international BRIDGE study. **J Affect Disord.**, v. 136, n. 3, p.710-5, feb. 2012.

AZORIN, J. M.; BARAILLE, L.; GÉRARD, S.; BERTSCH, J.; REED, C.; LUKASIEWICZ, M. Mixed states with predominant manic or depressive symptoms: baseline characteristics and 24-month outcomes of the EMBLEM cohort. **J Affect Disord.**, v.146, n.3, p. 369-77, apr. 2013.

BAKAS, T.; MCLENNON, S. M.; CARPENTER, J. S.; BUELOW, J. M.; OTTE, J. L.; HANNA, K. M.; ELLETT, M. L.; HADLER, K. A.; WELCH, J. L. Systematic review of health-related quality of life Models. **Health and Quality of Life Outcomes**, v.10, p.134, 2012.

BALDASSANO, C. F. Assessment tools for screening and monitoring bipolar disorder. **Bipolar Disord.**, v.7 Suppl 1, p.8-15, 2005.

BARNETT, K.; MERCER, S. W.; NORBURY, M.; WATT, G.; WYKE, S. GUTHRIE B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. **Lancet.**, v.380, n.9836, p.37-43, jul. 2012.

BAUER, M. S.; MCBRIDE, L.; WILLIFORD, W. O.; GLICK, H.; KINOSIAN, B.; ALTSHULER, L.; BERESFORD, T.; KILBOURNE, A. M.; SAJATOVIC, M.; Collaborative care for bipolar disorder: Part II. Impact on clinical outcome, function, and costs. **Psychiatr Serv.**, v.57, n.7, p.937-45, jul. 2006.

BAUWENS, F.; PARDOEN, D.; STANER, L.; DRAMAIX, M.; MENDLEWICZ, J. Social adjustment and the course of affective illness: a one-year controlled longitudinal study involving bipolar and unipolar outpatients. **Depress Anxiety.**, v.8, n.2, p.50-7, 1998.

BENAZZI, F. Highly Recurrent Unipolar May Be Related to Bipolar II. **Compr Psychiatry.**, v.43, n.4, p.263-8, jul./aug. 2002.

BENAZZI, F. Is there a continuity between bipolar and depressive disorders? **Psychother Psychosom.**, v.76, n.2, p.70-6, 2007.

BENAZZI, F. Defining mixed depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v.32, p.932–939, 2008.

BENAZZI, F.; AKISKAL, H. S. Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes. **J Affect Disord.**, v.67, n.1-3, p.115-22, dec. 2001.

BENAZZI, F.; AKISKAL, H. The duration of hypomania in bipolar-II disorder in private practice: methodology and validation. **Journal of Affective Disorders**, v. 96, p.189– 196, 2006.

BERLIM, M. T.; PARGENDLER, J.; CALDIERARO, M. A.; ALMEIDA, E. A.; FLECK, M. P. A.; JOINER, T. E. Quality of Life in Unipolar and Bipolar Depression: Are There Significant Differences?. **J Nerv Ment Dis.**, v.192, n.11, p.792-5, nov. 2004.

BERK, M.; MALHI, G. S.; CAHILL, C.; CARMAN, A. C.; HADZI-PAVLOVIC, D.; HAWKINS, M. T.; TOHEN, M.; MITCHELL, P. B. The Bipolar Depression Rating Scale (BDRS): its development, validation and utility. **Bipolar Disord.**, v.9, n.6, p.571-9, sep. 2007.

BLANCO, C.; VESGA-LÓPEZ, O.; STEWART, J. W.; LIU, S. M.; GRANT, B. F.; HASIN, D.S. Epidemiology of major depression with atypical features: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). **J Clin Psychiatry.**, v.73, n.2, p.224-32, feb. 2012.

BOLGE, S. C.; THOMPSON, T.; BOURNE, E.; NANRY, K. Characteristics and symptomatology of patients diagnosed with unipolar depression at risk for undiagnosed bipolar disorder: a bipolar survey. **CNS Spectr.**, v.13, n.3, p.216-24, mar. 2008.

BOTTOMLEY, A.; JONES, D.; CLAASSENS, L. Patient-reported outcomes: assessment and current perspectives of the guidelines of the Food and Drug Administration and the reflection paper of the European Medicines Agency. **Eur J Cancer.**, v.45, n.3, p.347-53, feb. 2009.

BOWDEN, C. L. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. **J Affect Disord.**, v.84, n.2-3, p.117-25, feb. 2005.

BRASIL. Presidência da República. Lei 10.216/2001 de 06/04/2001. Dispõe sobre a proteção e os direitos das pessoas portadoras de transtornos mentais e redireciona o modelo assistencial em saúde mental. **DOU**, Brasília, 09 de abril de 2001, p.2. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/110216.htm>. Acesso em: 16 ago. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde/Departamento de Ações Programáticas Estratégicas/Departamento de Atenção Básica/Coordenação Geral de Saúde Mental/Coordenação de Gestão da Atenção Básica. **Saúde Mental e Atenção Básica: o Vínculo e o Diálogo Necessários-Inclusão das Ações de Saúde Mental na Atenção Básica.** 2003 Disponível em:<<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/diretrizes.pdf>>. Acesso em: 16 ago. 2013

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde/Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Saúde Mental no SUS: os Centros de Atenção Psicossocial.** Brasília,DF, 2004. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_caps.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2010-RENAME 2010.** Brasília,DF, 2010. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 3088 de 23 de dezembro de 2011. Institui a Rede de Atenção Psicossocial para pessoas com sofrimento ou transtorno mental e com necessidades decorrentes do uso de crack, álcool e outras drogas, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **DOU**, Brasília, n. 247, 26 de dezembro de 2011. Seção 1, p. 230/232. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt3088_23_12_2011_rep.html>. Acesso em: 16 ago. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Atenção Básica**. Brasília-DF, 2012. Disponível em: <<http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/pnab.pdf>>. Acesso em: 29 set. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas-Esquizofrenia. **DOU**, Brasília, n. 68, 10 de abril de 2013. Seção 1, p.62. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_esquizofrenia_2013.pdf>. Acesso em: 29 set. 2013.

BRETTSCHNEIDER, C. et al. Relative impact of multimorbid chronic conditions on health-related quality of life--results from the MultiCare Cohort Study. **PLoS One.**, v.8, n.6, p. e66742, jun. 2013.

BRISSOS, S.; DIAS, V. V.; BALANZÁ-MARTINEZ, V.; CARITA, A. I.; FIGUEIRA, M. L. Symptomatic remission in schizophrenia patients: relationship with social functioning, quality of life, and neurocognitive performance. **Schizophr Res.**, v. 129, n.2-3, p.133-6, jul. 2011.

BULLINGER, M.; ANDERSON, R.; CELLA, D.; AARONSON, N. Developing and evaluating cross-cultural instruments from minimum requirements to optimal models. **Qual Life Res.**, v.2, n.6, p.451-9, dec. 1993.

CACILHAS, A. A.; MAGALHÃES, P. V.; CERESÉR, K. M.; WALZ, J. C.; WEYNE, F.; ROSA, A. R.; VIETA, E.; KAPCZINSKI, F. Validation of a short functioning test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder. , **Value Health**, v.12, n.4, p.624-7, jun. 2009.

CALABRESE, J. R.; VIETA, E.; EL-MALLAKH R, FINDLING R. L.; YOUNGSTROM, E. A.; ELHAJ, O.; GAJWANI, P.; PIES, R. Mood State at Study Entry as Predictor of the Polarity of Relapse in Bipolar Disorder. **Biol Psychiatry.**, v.56, n.12, p.957-63, dec. 2004.

CARLETON, R. N.; THIBODEAU, M. A.; TEALE M, J. N.; WELCH, P. G.; ABRAMS, M. P.; ROBINSON, T.; ASMUNDSON, G. J. G. The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: A Review with a Theoretical and Empirical Examination of Item Content and Factor Structure. **PLoS ONE**, v.8, n.3, p.e58067, 2013.

CAMPOLINA, A. G.; CICONELLI, R. M. Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde. **Rev Panam Salud Publica**, Washington, v. 19, n. 2, feb. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892006000200013&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 7 ago. 2013.

CAMPOS, Gastão Wagner de Sousa; DOMITTI, Ana Carla. Apoio matricial e equipe de referência: uma metodologia para gestão do trabalho interdisciplinar em saúde. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, feb. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000200016&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 29 sept. 2013.

CUNHA, Gustavo Tenório; CAMPOS, Gastão Wagner de Sousa. Apoio Matricial e Atenção Primária em Saúde. **Saude soc.**, São Paulo , v. 20, n. 4, dez. 2011. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902011000400013&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 29 set. 2013.

CARTA, M. G.; TONDO, L.; BALESTRIERI, M.; CARACI, F.; DELL'OSSO, L.; DI SCIASCIO, G.; FARAVELLI, C.; HARDOY, M. C.; LECCA, M. E.; MORO, M. F.; BHAT, K. M.; CASACCHIA, M.; DRAGO, F. Sub-threshold depression and antidepressants use in a community sample: searching anxiety and finding bipolar disorder. **BMC Psychiatry.**, v.10, p.11:164, oct. 2011.

CASSANO GB, RUCCI P, BENVENUTI A, MINIATI M, CALUGI S, MAGGI L, PINI S, KUPFER DJ, MAJ M, FAGIOLINI A, FRANK E. **The role of psychomotor activation in discriminating unipolar from bipolar disorders: a classification-tree analysis.** J Clin Psychiatry. 2012 Jan;73(1):22-8.

CASTELO, M. S.; CARVALHO, E. R.; EMÍLIA, S.; GERHARD, E.S.; COSTA, C. M. C.; FERREIRA, E. D.; CARVALHO, A. F. Validity of the Mood Disorder Questionnaire in a Brazilian psychiatric population. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.32, n.4,dec. 2010.

CASTELO, M. S.; HYPHANTIS, T. N.; MACÊDO, D. S.; LEMOS, G. O.; MACHADO, Y. O.; KAPCZINSKI, F.; MCINTYRE, R. S.; CARVALHO, A. F. Screening for bipolar disorder in the primary care: A brazilian survey. **Journal of Affective Disorders**, v.143, p.118–124, 2012.

CERIMELE, J. M.; CHWASTIAK, L. A.; CHAN, Y. F.; HARRISON, D. A.; UNÜTZER, J. The Presentation, Recognition and Management of Bipolar Depression in Primary Care. **J Gen Intern Med.**, Jul 2013a

CERIMELE, J. M.; CHWASTIAK, L. A.; DODSON, S.; KATON, W. J. The Prevalence of Bipolar Disorder in Primary Care Patients With Depression or Other Psychiatric Complaints: A Systematic Review. **Psychosomatics.**, aug. 2013b.

CERIMELE, J. M.; KATON, W. J. Associations between health risk behaviors and symptoms of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. **Gen Hosp Psychiatry.**, v. 35, n.1, p.16-22, jan./feb. 2013c.

CHWASTIAK, L. A.; ROSENHECK, R. A.; KAZIS, L. E. Association of psychiatric illness and obesity, physical inactivity, and smoking among a national sample of veterans. **Psychosomatics.**, v.52, n.3, p.230-6, may./jun. 2011.

CLAASSEN, C. A.; TRIVEDI, M. H.; RUSH, A. J. Clinical differences among depressed patients with and without a history of suicide attempts: findings from the STAR*D trial. **J Affect Disord**, v.97, p.77-84, 2007.

COHEN, R. M.; GREENBERG, J. M.; ISHAK, W. W. Incorporating multidimensional patient-reported outcomes of symptom severity, functioning, and quality of life in the Individual Burden of Illness Index for Depression to measure treatment impact and recovery in MDD. **JAMA Psychiatry.**, v.70, n.3, p.343-50, mar. 2013.

CORRELL, C. U.; PENZNER, J. B.; FREDERICKSON, A. M.; RICHTER, J. J.; AUTHER, A. M.; SMITH, C. W.; KANE, J. M.; CORNBLATT, B. A. Differentiation in the Preonset

Phases of Schizophrenia and Mood Disorders: Evidence in Support of a Bipolar Mania Prodrome. **Schizophrenia Bulletin**, v. 33, n. 3, p. 703–714, 2007.

COSTA, A. M. N. Transtorno afetivo bipolar: carga da doença e custos relacionados. **Rev. Psiq. Clín.**, v.35, n.3, p.104-110, 2008.

CRUMP, C.; SUNDQUIST, K.; WINKLEBY, M. A.; SUNDQUIST, J. Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder: A Swedish National Cohort Study. **JAMA Psychiatry.**, jul. 2013.

CUELLAR, A. K.; JOHNSON, S. L.; WINTERS, R. Distinctions between bipolar and unipolar depression. **Clin Psychol Rev.**, v.25, n.3, p.307-39, may 2005.

DA ROCHA, N. S.; POWER, M. J.; BUSHNELL, D. M.; FLECK, M. P. Is there a measurement overlap between depressive symptoms and quality of life? **Compr Psychiatry.**, v. 50, n.6, p.549-55, nov./dec. 2009.

DAS, A. K.; OLFSON, M.; GAMEROFF, M. J.; PILOWSKY, D. J.; BLANCO, C.; FEDER, A.; GROSS, R.; NERIA, Y.; LANTIGUA, R.; SHEA, S.; WEISSMAN, M. M. Screening for bipolar disorder in a primary care practice. **JAMA**, v.23, n.293(8), p.956-63, feb. 2005.

DEAN, B. B.; GERNER, D.; GERNER, R. H. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. **Curr Med Res Opin.**, v.20, n.2, p.139-54, 2004.

DEL PORTO, J. A. Bipolar disorder: evolution of the concept and current controversies. *Rev Bras Psiquiatr.*, v.26, Suppl 3, p.3-6, oct. 2004.

DEMYTTENAERE, K.; DE FRUYT, J.; HUYGENS, R. Measuring quality of life in depression. **Current Opinion in Psychiatry**, v.15, p.89-92, 2002.

DIAZ, F. J.; JAMES, D.; BOTTS, S.; MAW, L.; SUSCE, M. T.; DE LEON, J. Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. **Bipolar Disord**, v.11, p.154–165, 2009.

DI FLORIO, A.; FORTY, L.; GORDON-SMITH, K.; HERON, J.; JONES, L.; CRADDOCK, N.; JONES, I. Perinatal episodes across the mood disorder spectrum. **JAMA Psychiatry.**, v.70, n.2, p.168-75, feb. 2013.

EMILIEN, G.; SEPTIEN, L.; BRISARD, C.; CORRUBLE, E.; BOURIN, M. Bipolar disorder: how far are we from a rigorous definition and effective management? **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.**, v.31, n.5, p.975-96, jun. 2007.

ENDICOTT, J.; NEE, J.; HARRISON, W.; BLUMENTHAL, R. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. **Psychopharmacol Bull.**, v.29, n.2, p.321-6, 1993.

EKMAN, M.; GRANSTRÖM, O.; OMÉROV, S.; JACOB, J.; LANDÉN, M. The societal cost of bipolar disorder in Sweden. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.**, jun. 2013.

FAGIOLINI, A.; FORGIONE, R.; MACCARI, M.; CUOMO, A.; MORANA, B.; DELL'OSSO, M. C.; PELLEGRINI, F.; ROSSI, A. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. **J Affect Disord.**, v.148, n.2-3, p.161-9, jun. 2013.

FARIAS, N.; BUCHALLA, C.M. A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde da Organização Mundial de Saúde: Conceitos, Usos e Perspectivas. **Rev Bras Epidemiol.**, v. 8, n.2, p.187-93, 2005.

FLECK, M. P.; LOUZADA, S.; XAVIER, M.; CHACHAMOVICH, E.; VIEIRA, G.; SANTOS, L.; PINZON, V. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. **Rev Saude Publica.**, v.34, n.2, p.178-83, apr. 2000.

FLECK, M. P. A.; BERLIM, M. T. "Quality of life": a brand new concept for research and practice in psychiatry. **Rev Bras Psiquiatr.**, v.25, n.4, p.249-52, 2003.

FLECK, M. P. A. Problemas conceituais em qualidade de vida. *In: A avaliação de qualidade de vida: guia para profissionais da saúde.* Porto Alegre: Artmed, 2008. cap.1, p.19-28.

FLETCHER, K.; PARKER, G.; PATERSON, A.; SYNNOTT, H. High-risk behaviour in hypomanic states. **J Affect Disord.**, v.150, n.1, p.50-6, aug. 2013.

FITZPATRICK, R.; DAVEY, C.; BUXTON, M. J.; JONES, D. R. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. **Health Technol Assess.**, v.2, n.14, p., 1-74, 1998.

FORTALEZA. Secretaria Municipal de Saúde. **Ministério da Saúde: Fortaleza tem a terceira maior cobertura do PSF.** Disponível em:

<http://www.saudefortaleza.ce.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=359:fortaleza-3o-cidade-com-maior-cobertura-do-programa-saude-da-familia&catid=1:ultimas-noticias&Itemid=156>. Acesso em: 16 ago. 2013.

FOSTER, A.; JORDAN, K.; CROFT, P. Is frequent attendance in primary care disease-specific? **Fam Pract.**, v.23, n.4, p.444-52, aug. 2006.

FOUNTOULAKIS, K. N.; KASPER, S.; ANDREASSEN, O.; BLIER, P.; OKASHA, A.; SEVERUS, E.; VERSIANI, M.; TANDON, R.; MÖLLER, H. J.; VIETA, E. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.**, v.262, Suppl 1, p.1-48, jun. 2012.

FREEMAN, A. J.; YOUNGSTROM, E. A.; MICHALAK, E.; SIEGEL, R.; MEYERS, O. I.; FINDLING, R. L. Quality of life in pediatric bipolar disorder. **Pediatrics.**, v.123, n.3, p. e446-52, mar. 2009.

FRYE, M. A.; CALABRESE, J. R.; REED, M. L.; WAGNER, K. D.; LEWIS, L.; MCNULTY, J.; HIRSCHFELD, R. M. Use of health care services among persons who screen positive for bipolar disorder. **Psychiatr Serv.**, v.56, n.12, p.1529-33, dec. 2005.

GAZALLE, F. K.; ANDREAZZA, A. C.; CERESÉR, K. M.; HALLAL, P. C.; SANTIN, A.; KAPCZINSKI, F. Clinical impact of late diagnose of bipolar disorder. **J Affect Disord.**, v.86, n.2-3, p.313-6, jun. 2005.

GAZALLE, F. K.; ANDREAZZA, A. C.; HALLAL, P. C.; KAUER-SANT'ANNA, M.; CERESÉR, K. M.; SOARES, J. C.; SANTIN, A.; KAPCZINSKI, F. Bipolar depression: the importance of being on remission. **Rev Bras Psiquiatr.**, v.28, n.2, p.93-6, 2006.

GAZALLE, F. K.; FREY, B. N.; HALLAL, P. C.; ANDREAZZA, A. C.; CUNHA, A. B. M.; SANTIN, A.; KAPCZINSKI, F. Mismatch between self-reported quality of life and functional assessment in acute mania: A matter of unawareness of illness? **J Affect Disord.**, v.103, p.247–252, 2007.

GADERMANN, A. M.; ALONSO, J.; VILAGUT, G.; ZASLAVSKY, A. M.; KESSLER, R. C. Comorbidity and disease burden in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **Depress Anxiety.**, v.29, n.9, p.797-806, sep. 2012.

GALVÃO, F.; SPORTICHE, S.; LAMBERT, J.; AMIEZ, M.; MUSA, C.; NIETO, I.; DUBERTRET, C.; LEPINE, J. P. Clinical differences between unipolar and bipolar depression: Interest of BDRS (Bipolar Depression Rating Scale). **Compr Psychiatry.**, v.54, n.6, p.605-10, aug. 2013.

GEDDES, J. R.; MIKLOWITZ, D. J. Treatment of bipolar disorder. **Lancet.**, v.381, n.9878, p.1672-82, may 2013.

GILDENGGERS, A. G.; WHYTE, E. M.; DRAYER, R. A.; SORECA, I.; FAGIOLINI, A.; KILBOURNE, A. M.; HOUCK, P. R.; REYNOLDS, C. F.; FRANK, E.; KUPFER, D. J.; MULSANT, B. H. Medical burden in late-life bipolar and major depressive disorders. **Am J Geriatr Psychiatry.**, v.16, n.3, p.194-200, mar. 2008.

GILDENGGERS, A. G.; CHISHOLM, D.; BUTTERS, M. A.; ANDERSON, S. J.; BEGLEY, A.; HOLM, M.; ROGERS, J. C.; REYNOLDS, C. F.; MULSANT, B. H. Two-year course of cognitive function and instrumental activities of daily living in older adults with bipolar disorder: evidence for neuroprogression? **Psychol Med.**, v.43, n.4, p.801-11, apr. 2013.

GILL, J. M.; CHEN, Y. X.; GRIMES, A.; KLINKMAN, M. S. Using electronic health record-based tools to screen for bipolar disorder in primary care patients with depression. **Am Board Fam Med.**, v.25, n.3, p.283-90, may./jun. 2012.

GILI, M.; LUCIANO, J. V.; SERRANO, M. J.; JIMÉNEZ, R.; BAUZA, N.; ROCA, M. Mental disorders among frequent attenders in primary care: a comparison with routine attenders. **J Nerv Ment Dis.**, v.199, n.10, p.744-9, oct. 2011.

GILMAN, S. E.; DUPUY, J. M.; PERLIS, R. H. Risks for the transition from major depressive disorder to bipolar disorder in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **J Clin Psychiatry.**, v.73, n.6, p.829-36, jun. 2012.

GHAEMI, S. N.; ROSENQUIST, K. J.; KO, J. Y.; BALDASSANO, C. F.; KONTOS, N. J.; BALDESSARINI, R. J. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. **Am J Psychiatry.**, v.161, n.1, p.163-5, jan. 2004.

GHAEMI, S. N.; MILLER, C. J.; BERV, D. A.; KLUGMAN, J.; ROSENQUIST, K. J.; PIES, R. W. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. **J Affect Disord.**, v.84, n.2-3, p.273-7, feb. 2005.

GOIKOLEA, J. M.; COLOM, F.; TORRES, I.; CAPAPEY, J.; VALENTÍ, M.; UNDURRAGA, J.; GRANDE, I.; SANCHEZ-MORENO, J.; VIETA, E. Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. **J Affect Disord.**, v.144, n.3, p.191-8, jan. 2013.

GOLDBERG, J. F.; HARROW, M.; GROSSMAN, L. S. Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study. **Am J Psychiatry.**, v.152, n.3, p.379-84, mar. 1995.

GOLDBERG, J. F.; HARROW, M.; WHITESIDE, J. E. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. **Am J Psychiatry.**, v.158, n.8, p.1265-70, aug. 2001.

GOLDBERG, J. F.; HARROW, M. A 15-year prospective follow-up of bipolar affective disorders: comparisons with unipolar nonpsychotic depression. **Bipolar Disord.**, v.13, p.155-163, 2011.

GOLDSTEIN, B. I.; STROBER, M. A.; BIRMAHER, B.; AXELSON, D. A.; ESPOSITO-SMYTHERS, C.; GOLDSTEIN, T. R.; LEONARD, H.; HUNT, J.; GILL, M. K.; IYENGAR, S.; GRIMM, C.; YANG, M.; RYAN, N. D.; KELLER, M. B. Substance use disorders among adolescents with bipolar spectrum disorders. **Bipolar Disord.**, v.10, p.469-478, 2008.

GOMES, F. A. **Aspectos clínicos e epidemiológicos associados às comorbidades clínicas em pacientes com Transtorno Bipolar.** Tese (doutorado).--Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

GONDA, X.; POMPILI, M.; SERAFINI, G.; MONTEBOVI, F.; CAMPI, S.; DOME, P.; DULEBA, T.; GIRARDI, P.; RIHMER, Z. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. **J Affect Disord.**, v.143, n.1-3, p.16-26, dec. 2012.

GONZÁLEZ-ORTEGA, I.; ROSA, A.; ALBERICH, S.; BARBEITO, S.; VEJA, P.; ECHEBURÚA, E.; VIETA, E.; GONZÁLEZ-PINTO, A. Validation and use of the functioning assessment short test in first psychotic episodes. **J Nerv Ment Dis.**, v.198, n.11, p.836-40, Nov. 2010.

GONZÁLEZ-PINTO, A.; GALÁN, J.; MARTÍN-CARRASCO, M.; BALLESTEROS, J.; MAURINO, J.; VIETA, E. Anxiety as a marker of severity in acute mania. **Acta Psychiatr Scand.**, v.126, n.5, p.351-5, nov. 2012.

GOODWIN, G. M.; ANDERSON, I.; ARANGO, C.; BOWDEN, C. L.; HENRY, C.; MITCHELL, P. B.; NOLEN, W. A.; VIETA, E.; WITTCHEN, H. U. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. **Eur Neuropsychopharmacol.**, v.18, n.7, p.535-49, jul. 2008.

GUO, J. J.; KECK, P. E. J. R.; LI, H.; JANG, R.; KELTON, C. M. Treatment costs and health care utilization for patients with bipolar disorder in a large managed care population. **Value Health.**, v.11, n.3, p.416-23, may./jun. 2008.

GRANDE, I.; MAGALHÃES, P. V.; KUNZ, M.; VIETA, E.; KAPCZINSKI, F. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. **Physiol Behav.**, v.106, n.1, p.46-50, apr. 2012.

GREER, T. L.; KURIAN, B. T.; TRIVEDI, M. H. Defining and Measuring Functional Recovery from Depression. **CNS Drugs**, v.24, n.4, p.267-284, 2010.

GROLL D.L, TO T, BOMBARDIER C, WRIGTH JG. **The development of a comorbidity index with physical function as the outcome.** J Clin Epidemiol, v.58, n.6, p.595-602, jun. 2005.

GROSSI, E.; GROTH, N.; MOSCONI, P.; CERUTTI, R.; PACE, F.; COMPARE, A.; APOLONE, G. Development and validation of the short version of the Psychological General Well-Being Index (PGWB-S). **Health Qual Life Outcomes.**, v.14, n.4, p.88, nov. 2006.

GUYATT, G. H.; VELDHUYZEN, VAN ZANTEN, S. J.; FEENY, D. H.; PATRICK, D. L. Measuring quality of life in clinical trials: a taxonomy and review. **CMAJ.**, v.140, n.12, p.1441-8, jun. 1989.

GUTIÉRREZ-ROJAS, L.; GURPEGUI, M.; AYUSO-MATEOS, J. L.; GUTIERREZ-ARIZA, J. A.; RUIZ-VEGUILLA, M.; JURADO, D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. **Bipolar Disord.**, v. 10, p. 625–634, 2008.

HAAS, B. K. Clarification and integration of similar quality of life concepts. **Image J Nurs Sch.**, v.31, n.3, p.215-20, 1999.

HAMILTON, M. Development of a rating scale for primary depressive illness. **Br J Soc Clin Psychol.**, v.6, n.4, p.278-96, dec. 1967.

HAYHURST, H.; PALMER, S.; ABBOTT, R.; JOHNSON, T.; SCOTT, J. Measuring health-related quality of life in bipolar disorder: Relationship of the EuroQol (EQ-5D) to condition-specific measures. **Qual Life Res.**, v.15, p.1271–1280, 2006.

HAYES, J.; PRAH, P.; NAZARETH, I.; KING, M.; WALTERS, K.; PETERSEN, I.; OSBORN, D. Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995-2009. **PLoS One.**, v.6, n.12, p. e28725, 2011.

HEFFNER, J. L.; DELBELLO, M. P.; FLECK, D. E.; ANTHENELLI, R. M.; STRAKOWSKI, S. M. Cigarette smoking in the early course of bipolar disorder: association with ages-at-onset of alcohol and marijuana use. **Bipolar Disord.**, v.10, n.7, p.838-45, nov. 2008.

HERRMAN, H.; PATRICK, D. L.; DIEHR, P.; MARTIN, M. L.; FLECK, M.; SIMON, G. E.; BUESCHING, D. P. Longitudinal investigation of depression outcomes in primary care in

six countries: the LIDO Study. Functional status, health service use and treatment of people with depressive symptoms. **Psychol Med.**, v.32, n.5, p.889-902, jul. 2002.

HIRSCHFELD, R. M. A.; WILLIAMS, J. B. W.; SPITZER, R. L.; CALABRESE, J. R.; FLYNN, L.; KECK, P. E.; LYDIA, LEWIS.; MCELROY, S. L.; POST, R. M.; RAPPORT, D. J.; RUSSELL, J. M.; SACHS, G. S.; ZAJECKA, J. Development and Validation of a Screening Instrument for Bipolar Spectrum Disorder: The Mood Disorder Questionnaire. **Am J Psychiatry**, v.157, p.1873–1875, 2000.

HIRSCHFELD, R. M. A.; CASS, A. R.; HOLT, D. C. L.; CARLSON, C. A. Screening for Bipolar Disorder in Patients Treated for Depression in a Family Medicine Clinic. **J Am Board Fam Pract.**, v.18, n.4, p.233-9, jul./aug. 2005.

HIRSCHFELD, R. M. Screening for bipolar disorder. **Am J Manag Care**,v.13, n.7 Suppl., p.S164-9, nov. 2007.

HOMISH, G. G.; MARSHALL, D.; DUBOVSKY, S. L.; LEONARD, K. Predictors of later bipolar disorder in patients with subthreshold symptoms. **J Affect Disord.**, v.144, n.1-2, p.129-33, jan. 2013.

HONG, J.; REED, C.; NOVICK, D.; HARO, J. M.; AGUADO, J. Clinical and economic consequences of medication non-adherence in the treatment of patients with a manic/mixed episode of bipolar disorder: results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) study. **Psychiatry Res.**, v.190, n.1, p.110-4, nov. 2011.

HOANG, U.; STEWART, R.; GOLDACRE, M. J. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. **BMJ.**, v.13, n.343,p.5422, sep. 2011.

HUTCHINSON, A.; RASEKABA, T. M.; GRACO, M.; BERLOWITZ, D. J.; HAWTHORNE, G.; LIM, W. K. Relationship between health-related quality of life, and acute care re-admissions and survival in older adults with chronic illness. **Health Qual Life Outcomes.**, v.11, n.1, p.136, aug. 2013.

ISHAK, W. W.; BROWN, K.; AYE, S. S.; KAHLOON, M.; MOBARAKI, S.; HANNA, R. Health-related quality of life in bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v.14, p.6–18, 2012.

ISHAK, W. W.; GREENBERG, J. M.; SAAH, T.; MOBARAKI, S.; FAKHRY, H.; WU, Q. V.; NGOR, E.; YU, F.; COHEN, R. M. Development and validation of the Individual Burden of Illness Index for Major Depressive Disorder (IBI-D). **Adm Policy Ment Health.**, v.40, n.2, p.76-86, mar. 2013.

JANSEN, K.; CAMPOS MONDIN, T.; AZEVEDO, CARDOSO T. D.; COSTA ORES, L. D.; MATTOS, SOUZA L. D.; TAVARES, PINHEIRO R.; SILVA, MAGALHÃES P. V.; SILVA, R. A. Quality of life and mood disorder episodes: community sample. **J Affect Disord.**, v.147, n.1-3, p.123-7, may 2013.

JÖNSSON, P. D.; WIJK, H.; SKÄRSÄTER, I.; DANIELSON, E. Persons living with bipolar disorder--their view of the illness and the future. **Issues Ment Health Nurs.**, v.29, n.11, p.1217-36, nov. 2008.

JUDD, L. L.; AKISKAL, H. S.; SCHETTLER, P. J.; ENDICOTT, J.; MASER, J.; SOLOMON, LEON, A. C.; RICE, J. A.; KELLER, M. B. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. **Arch Gen Psychiatry**, v.59, n.6, p.530-7, jun. 2002.

JUDD, L. L.; AKISKAL, H. S.; SCHETTLER, P. J.; CORYELL, W.; ENDICOTT, J.; MASER, J. D.; SOLOMON, D. A.; LEON, A. C.; KELLER, M. B. A Prospective Investigation of the Natural History of the Long-term Weekly Symptomatic Status of Bipolar II Disorder. **Arch Gen Psychiatry**, v.60, n.3, p.261-269, 2003.

JUDD, L. L.; SCHETTLER, P. J.; AKISKAL, H.; CORYELL, W.; FAWCETT, J.; FIEDOROWICZ, J. G.; SOLOMON, D. A.; KELLER, M. B. Prevalence and clinical significance of subsyndromal manic symptoms, including irritability and psychomotor agitation, during bipolar major depressive episodes. **J Affect Disord.**, v.138, n.3, p.440-8, may 2012.

KAMAT, S. A.; RAJAGOPALAN, K.; PETHICK, N.; WILLEY, V.; BULLANO, M.; HASSAN, M. Prevalence and humanistic impact of potential misdiagnosis of bipolar disorder among patients with major depressive disorder in a commercially insured population. **J Manag Care Pharm.**, v.14, n.7, p.631-42, sep. 2008.

KECK, P. E. J. R.; KESSLER, R. C.; ROSS, R. Clinical and economic effects of unrecognized or inadequately treated bipolar disorder. **J Psychiatr Pract.**, v.14, n. Suppl 2, p.31-8, may 2008.

KEMP, D. E.; GAO, K.; CHAN, P. K.; GANOCY, S. J.; FINDLING, R. L.; CALABRESE, J. R. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome. **Bipolar Disord.**, v.12, n.4, p.404-13, jun. 2010.

KEMP, SYLVIA L. G.; CALABRESE, J. R.; NIERENBERG, A. A.; THASE, M. E.; REILLY-HARRINGTON, N. A.; OSTACHER, M. J.; LEON, A. C.; KETTER, T. A.; FRIEDMAN, E. S.; BOWDEN, C. L.; RABIDEAU, D. J.; PENCINA, M.; IOSIFESCU, D. V. General medical burden in bipolar disorder: findings from the LiTMUS comparative effectiveness trial. **Acta Psychiatr Scand.**, mar. 2013.

KESSLER, R. C.; ZHAO, S.; BLAZER, D. G.; SWARTZ, M. Prevalence, correlates, and course of minor and major depression in the National Comorbidity Survey. **J Affect Disord.**, v.45, n.1-2, p.19-30, aug. 1997.

KHANNA, D.; TSEVAT, J. Health-related quality of life--an introduction. **Am J Manag Care.**, v.13, Suppl 9, p.S218-23, dec. 2007.

KIEJNA, A.; RYMASZEWSKA, J.; HADRYŚ, T.; SUWALSKA, A.; LOJKO, D.; RYBAKOWSKI, J. K. Bipolarity among unipolar affective disorder patients--uniDEP-BI national multi-site study. **Psychiatr Pol.**, v.39, n.5, p.951-62, sep./oct. 2005.

KILBOURNE, A. M.; PERRON, B. E.; MEZUK, B.; WELSH, D.; ILGEN, M.; BAUER, M. S. Co-occurring Conditions and Health-Related Quality of Life in Patients With Bipolar Disorder. **Psychosom Med.**, v.71, n.8, p.894-900, oct. 2009.

KILBOURNE, A. M.; GOODRICH, D. E.; O'DONNELL, A. N.; MILLER, C. J. Integrating bipolar disorder management in primary care. **Curr Psychiatry Rep.**, v.14, n.6, p.687-95, dec. 2012.

KIM, B.; WANG HR, SON J. I.; KIM, C. Y.; JOO, Y. H. Bipolarity in depressive patients without histories of diagnosis of bipolar disorder and the use of the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolarity. **Compr Psychiatry.**, v.49, n.5, p.469-75, sep./oct. 2008.

KIM, J. M.; STEWART, R.; BAE, K. Y.; YANG, S. J.; YOON, J. S.; JUNG, S. W.; LEE, M. S.; YIM, H. W.; JUN, T. Y. Physical comorbidity and 12-week treatment outcomes in Korean patients with depressive disorders: the CRESCEND study. **J Psychosom Res.**, v.71, n.5, p.311-8, nov. 2011.

KOHN, R.; SAXENA, S.; LEVAV, I.; SARACENO, B. The treatment gap in mental health care. **Bull World Health Organ.**, v.82, n.11, p.858-66, nov. 2004.

KOTWICKI, R.; HARVEY, P. D. Systematic Study of Structured Diagnostic Procedures in Outpatient Psychiatric Rehabilitation: A Three-year, Three-cohort Study of the Stability of Psychiatric Diagnoses. **Innov Clin Neurosci.**, v.10, n.5-6, p.14-9, may 2013.

KOUKOPOULOS, A.; SANI, G. DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. **Acta Psychiatr Scand**, p.1-13, 2013.

KRISHNAN, K. R. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. **Psychosom Med.**, v. 67, n.1, p.1-8, jan./fev. 2005.

KUPKA, R. W.; ALTSHULER, L. L.; NOLEN, W. A.; SUPPES, T.; LUCKENBAUGH, D. A.; LEVERICH, G. S.; FRYE, M. A.; KECK, J. R. P. E.; MCELROY, S. L.; GRUNZE, H.; POST, R. M. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. **Bipolar Disord.**, v.9, p. 531-535, 2007.

LALA, S. V.; SAJATOVIC, M. Medical and psychiatric comorbidities among elderly individuals with bipolar disorder: a literature review. **J Geriatr Psychiatry Neurol.**, v.25, n.1, p. 20-5, mar. 2012.

LALOYLAUX, J.; PELLEGRINI, N.; MOURAD, H.; BERTRAND, H.; DOMKEN, M. A.; VAN DER LINDEN, M.; LARØI, F. Performance on a computerized shopping task significantly predicts real world functioning in persons diagnosed with bipolar disorder. **Psychiatry Res.**, jul. 2013.

LAM, D.; DONALDSON, C.; BROWN, Y.; MALLIARIS, Y. Burden and marital and sexual satisfaction in the partners of bipolar patients. **Bipolar Disord.**, v.7, n.5, p.431-40, oct. 2005.

LAM, C. L. K. Subjective Quality of Life Measures – General Principles and Concepts. *In*: PREEDY, VICTOR R.; WATSON, RONALD R. (Eds.). **Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures**. New York: Springer, 2010. p. 382-399. Disponível em: <<http://link.springer.com/book/10.1007/978-0-387-78665-0/page/1>>. Acesso em: ago. 2013.

LAURSEN, T. M.; MUNK-OLSEN, T.; AGERBO, E.; GASSE, C.; MORTENSEN, P. B. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. **Arch Gen Psychiatry.**, v.66, n.7, p.713-20, jul. 2009.

LEBOYER, M.; SORECA, I.; SCOTT, J.; FRYE, M.; HENRY, C.; TAMOUZA, R.; KUPFER, D. J. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease?. **J Affect Disord.**, v.141, n.1, p.1-10, dec. 2012.

LEHMAN, A. F. A quality of life interview for the chronically mentally ill. **Evaluation and Program Planning**, v. 11, n.1, p.51–62, 1988.

LEIDY, N. K. Functional status and the forward progress of merry-go-rounds: toward a coherent analytical framework. **Nurs Res.**, v.43, n.4, p.196-202, jul./aug.1994.

LEIDY, N. K.; PALMER, C.; MURRAY, M.; ROBB, J.; REVICKI, D. A. Health-related quality of life assessment in euthymic and depressed patients with bipolar disorder. Psychometric performance of four self-report measures. **J Affect Disord.**, v. 48, n.2-3, p.207-14, mar. 1998.

LEVY, B.; MANOVE, E. Functional outcome in bipolar disorder: the big picture. **Depress Res Treat.**, 2012.

LIM, C. S.; BALDESSARINI, R. J.; VIETA, E.; YUCEL, M.; BORA, E.; SIM, K. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: Review of the evidence. **Neurosci Biobehav Rev.**, v.37, n.3, p.418-35, mar. 2013.

LINDAMER, L. A.; LIU, L.; SOMMERFELD, D. H.; FOLSOM, D. P.; HAWTHORNE, W.; GARCIA, P.; AARONS, G. A.; JESTE, D. V. Predisposing, Enabling, and Need Factors Associated with High Service Use in a Public Mental Health System. **Adm Policy Ment Health.**, v.39, p.200–209, 2012.

LINDSTRÖM, E.; JÖNSSON, L.; BERNTSSON, A. A patient perspective on side effects of antipsychotic therapy: the TOOL instrument. **Value Health**, v.12, p.A361, 2009.

MAGALHÃES, P. V.; DODD, S.; NIERENBERG, A. A.; BERK, M. Cumulative morbidity and prognostic staging of illness in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). **Aust N Z J Psychiatry.**, v.46, n.11, p.1058-67, nov. 2012.

MAINA, G.; ALBERT, U.; BELLODI, L.; COLOMBO, C.; FARAVELLI, C.; MONTELEONE, P.; BOGETTO, F.; CASSANO, G. B.; MAJ, M. Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. **J Clin Psychiatry.**, v.68, n.2, p.207-12, feb. 2007.

MAINA, G.; BECHON, E.; RIGARDETTO, S.; SALVI, V. General Medical Conditions Are Associated With Delay to Treatment in Patients with Bipolar Disorder., jan. 2013.

MAK, A. D. Prevalence and correlates of bipolar II disorder in major depressive patients at a psychiatric outpatient clinic in Hong Kong. **J Affect Disord.**, v.112, n.1-3, p.201-5, jan. 2009.

MANTERE, O.; SUOMINEN, K.; VALTONEN, H. M.; ARVILOMMI, P.; ISOMETSÄ, E. Only half of bipolar I and II patients report prodromal symptoms. **J Affect Disord.**, v.111, p.2-3, p.366-71, dec. 2008.

MARNEROS, A. Expanding the group of bipolar disorders. **J Affect Disord.**, v.62, n.1-2, p.39-44, jan. 2001.

MATEUS, M. D.; MARI, J. J.; DELGADO, P. G.; ALMEIDA-FILHO, N.; BARRETT, T.; GEROLIN, J.; GOIHMAN, S.; RAZZOUK, D.; RODRIGUEZ, J.; WEBER, R.; ANDREOLI, S. B.; SAXENA, S. The mental health system in Brazil: Policies and future challenges. **Int J Ment Health Syst.**, v.2, n.1, p.12, sep. 2008.

MAZZA, M.; DI NICOLA, M.; JANIRI, L.; BRIA, P. To be or not to be a bipolar disorder patient: problems with diagnosis. **J Nerv Ment Dis.**, v.201, n.5, p.435-7, may 2013.

MCELROY, S. L.; ALTSHULER, L. L.; SUPPES, T.; KECK, P. E. J. R.; FRYE, M. A.; DENICOFF, K. D.; NOLEN, W. A.; KUPKA, R. W.; LEVERICH, G. S.; ROCHUSSEN, J. R.; RUSH, A. J.; POST, R. M. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. **Am J Psychiatry.**, v.158, n.3, p.420-6, mar. 2001.

MCELROY, S. L.; KOTWAL, R.; KANERIA, R.; KECK, P. E. J. R. Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder. **Bipolar Disord.**, v.8(5 Pt 2), p.596-617, oct. 2006.

MCINTYRE, R. S.; KONARSKI, J. Z.; SOCZYNSKA, J. K.; WILKINS, K.; PANJWANI, G.; BOUFFARD, B.; BOTTAS, A.; KENNEDY, S. H. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. **Psychiatr Serv.**, v.57, n.8, p.1140-4, aug. 2006.

MCINTYRE, R. S.; MUZINA, D. J.; KEMP, D. E.; BLANK, D.; WOLDEYOHANNES, H. O.; LOFCHY, J.; SOCZYNSKA, J. K.; BANIK, S.; KONARSKI, J. Z. Bipolar disorder and suicide: research synthesis and clinical translation. **Curr Psychiatry Rep.**, v.10, n.1, p.66-72, feb. 2008.

MCKENNA, S. P.; HUNT, S. M. A new measure of quality of life in depression: Testing the reliability and construct validity of the QLDS. **Health Policy.**, v.22, n.3, p.321-30, oct. 1992.

MCKENNA, S. P.; WHALLEY, D. Can quality of life scales tell us when patients begin to feel benefits of antidepressants? **Eur Psychiatry.**, v.13, n.3, p.146-53, may 1998.

MCKENNA, S. P. Measuring patient-reported outcomes: moving beyond misplaced common sense to hard science. **BMC Med.**, v.14, p.9-86, jul. 2011.

MELLO, G. A.; FONTANELLA, B. J. B.; DEMARZO, M. M. P. Atenção básica e atenção primária à saúde - origens e diferenças conceituais. **Rev. APS**, v. 12, n. 2, p. 204-213, abr./jun. 2009. Disponível em:

<<http://www.seer.ufjf.br/index.php/aps/article/viewArticle/307>>. Acesso em: 29 set. 2013.

MERIKANGAS, K. R.; AKISKAL, H. S.; ANGST, J.; GREENBERG, P. E.; HIRSCHFELD, R. M.; PETUKHOVA, M.; KESSLER, R. C. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar

spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. **Arch Gen Psychiatry.**, v.64, n.5, p.543-52, may 2007.

MERIKANGAS, K. R.; JIN; JIAN-PING, H. E.; KESSLER, R.; LEE, S.; SAMPSON, N. A.; VIANA, M. C.; ANDRADE, L. H.; HU, C.; KARAM, E. G.; LADEA, M.; MEDINA-MORA, M. E.; ONO, Y.; POSADA-VILLA, J.; SAGAR, R.; WELLS, J. E.; ZARKOV, Z. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. **Arch Gen Psychiatry.**, v.68, n.3, p.241-251, 2011.

MENZIN, J.; SUSSMAN, M. M. A.; TAFESSE, E.; DUCZAKOWSKI, C.; NEUMANN, P.; FRIEDMAN, M. A Model of the Economic Impact of a Bipolar Disorder Screening Program in Primary Care. **J Clin Psychiatry**, v.70, n.9, p.1230-1236, 2009.

MICHALAK, E. E.; YATHAM, L. N.; LAM, R. W. Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature. **Health Qual Life Outcomes.**, v.3, n.72, nov. 2005.

MICHALAK, E. E.; MURRAY, G.; YOUNG, A. H.; LAM, R. W. Burden of bipolar depression: impact of disorder and medications on quality of life. **CNS Drugs.**, v.22, n.5, p.389-406, 2008.

MICHALAK, E. E.; MURRAY, G.; CREST, B. D. Development of the QoL.BD: a disorder-specific scale to assess quality of life in bipolar disorder. **Bipolar Disord**, 2010.

MICHALAK, E. E.; TORRES, I. J.; BOND, D. J.; LAM, R. W.; YATHAM, L. N. The relationship between clinical outcomes and quality of life in first-episode mania: a longitudinal analysis. **Bipolar Disord**, v.15, p.188–198, 2013.

MILLER, C. J.; ABRAHAM, K. M.; BAJOR, L. A.; LAI, Z.; KIM, H. M.; NORD, K. M.; GOODRICH, D. E.; BAUER, M. S.; KILBOURNE, A. M. Quality of life among patients with bipolar disorder in primary care versus community mental health settings. **J Affect Disord.**, v.146, n.1, p.100-5, mar. 2013.

MITCHELL, P. B.; MALHI, G. S. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. **Bipolar Disord.**, v.6, n.6, p.530-9, dec. 2004.

MITCHELL, P. B.; GOODWIN, G. M.; JOHNSON, G. F.; HIRSCHFELD, R. M. A. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. **Bipolar Disord**, v. 10, p.144–152, 2008.

MITCHELL, P. B.; LOO, C. K.; GOULD, B. M. Diagnosis and monitoring of bipolar disorder in general practice. **Med J Aust.**, v.193, n.4 (Suppl), p.S10-3, aug. 2010.

MOKKINK, L. B.; TERWEE, C. B.; PATRICK, D. L.; ALONSO, J.; STRATFORD, P. W.; KNOL, D. L.; BOUTER, L. M.; DE VET, H. C. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. **Qual Life Res.**, v.19, n.4, p.539-49, may 2010.

MORAIS, Ana Patrícia Pereira; TANAKA, Oswaldo Yoshimi. Apoio matricial em saúde mental: alcances e limites na atenção básica. **Saude soc.**, São Paulo , v. 21, n. 1, mar. 2012 . Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902012000100016&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 29 set. 2013.

MORENO, C.; HASIN, D. S.; ARANGO, C.; OQUENDO, M. A.; VIETA, E.; LIU, S.; GRANT, B. F.; BLANCO, C. Depression in bipolar disorder versus major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **Bipolar Disord.**, v.14, n.3, p.271-82, may 2012.

MORRISS, R.; MOHAMMED, F. A. Metabolism, lifestyle and bipolar affective disorder. **J Psychopharmacol.**, v.19, n.6 (Suppl), p.94-101, nov.2005.

MORRISS, R.; YANG, M.; CHOPRA, A.; BENTALL, R.; PAYKEL, E.; SCOTT, J. Differential effects of depression and mania symptoms on social adjustment: prospective study in bipolar disorder. **Bipolar Disord.**, v.15, n.1, p.80-91., feb. 2013.

MOTOVSKY, B.; PECENAK, J. Psychopathological characteristics of bipolar and unipolar depression - potential indicators of bipolarity. **Psychiatr Danub.**, v.25, n.1, p.34-9, mar. 2013.

MUNKHOL, M. K.; BRAÜNER, J. V.; KESSING, L. V.; VINBERG, M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis. **J Psychiatr Res.**, v.47, n.9, p.1119-33, sep. 2013.

MURRAY, G.; MICHALAK, E. E. The quality of life construct in bipolar disorder research and practice: past, present, and possible futures. **Bipolar Disord.**, v.14, n.8, p.793-6, dec. 2012.

NAMJOSHI, M. A.; BUESCHING, D. P. A review of the health-related quality of life literature in bipolar disorder. **Qual Life Res.**, v.10, n.2, p.105-15, 2001.

NEUMANN, P. J.; GOLDIE, S. J.; WEINSTEIN, M. C. Preference-based measures in economic evaluation in health care. **Annu Rev Public Health.**, v.21, p.587-611, 2000.

NIVOLI, A. M.; COLOM, F.; MURRU, A.; PACCHIAROTTI, I.; CASTRO-LOLI, P.; GONZÁLEZ-PINTO, A.; FOUNTOULAKIS, K. N.; VIETA, E. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. **J Affect Disord.**, v.129, n.1-3, p.14-26, mar. 2011.

OHAYON, M. M.; CAULET, M.; PRIEST, R. G.; GUILLEMINAULT, C. Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population. **J Clin Epidemiol.**, v.51, n.3, p.273-83, mar.1998.

OLFSON, M.; DAS, A. K.; GAMEROFF, M. J.; PILOWSKY, D.; FEDER, A.; GROSS, R.; LANTIGUA, R.; SHEA, S.; WEISSMAN, M. M. Bipolar depression in a low-income primary care clinic. **Am J Psychiatry.**, v.162, n.11, p.2146-51, nov. 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Classificação Internacional de Transtornos Mentais e do Comportamento da CID10**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.

ORNSTEIN, S. M.; NIETERT, P. J.; JENKINS, R. G.; LITVIN, C. B. The Prevalence of Chronic Diseases and Multimorbidity in Primary Care Practice: A PPRNet Report. **J Am Board Fam Med.**, v. 26, n.5, p.518-24, sep./oct. 2013.

PARKER, G.; MCCRAW, S.; HADZI-PAVLOVIC, D.; FLETCHER, K. Costs of the principal mood disorders: a study of comparative direct and indirect costs incurred by those with bipolar I, bipolar II and unipolar disorders. **J Affect Disord.**, v.149, n.1-3, p.46-55, jul. 2013.

PATERNITI, S.; BISSERBE, J. C. Pharmacotherapy for bipolar disorder and concordance with treatment guidelines: survey of a general population sample referred to a tertiary care service. **BMC Psychiatry.**, v.13, p.13:211, aug. 2013.

PATRICK, D. L.; DEYO, R. A. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. **Med Care.**, v.27, n.3 (Suppl), p.S217-32, mar. 1989.

PATRIK, D. L. Patient-Reported Outcomes (PROs): An Organizing Tool for Concepts, Measures, and Applications. **QoL Newsletter**, v. 31, 2003.

PATRICK, D. L.; BURKE, L. B.; POWERS, J. H.; SCOTT, J. A.; ROCK, E. P.; DAWISHA, S.; O'NEILL, R.; KENNEDY, D. L. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. **Value Health.**, v.10, n. 2 (Suppl), p.S125-37, nov./dec.2007.

PATRIK, D. L. A qualidade de vida pode ser medida? Como? *In: A avaliação de qualidade de vida: guia para profissionais da saúde*. Porto Alegre: Artmed, 2008. Cap. 2, p. 29-39.

PERLIS, R. H.; DELBELLO, M. P.; MIYAHARA, S.; WISNIEWSKI, S. R.; SACHS, G. S.; NIERENBERG, A. A. Revisiting depressive-prone bipolar disorder: polarity of initial mood episode and disease course among bipolar I systematic treatment enhancement program for bipolar disorder participants. **Biol Psychiatry.**, v.58, n.7, p.549-53, oct. 2005.

PERLIS, R. H.; BROWN, E.; BAKER, R. W.; NIERENBERG, A. A. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. **Am J Psychiatry.**, v.163, n.2, p.225-31, feb. 2006.

PERRON, B. E.; HOWARD, M. O.; NIENHUIS, J. K.; BAUER, M. S.; WOODWARD, A. T.; KILBOURNE, A. M. Prevalence and burden of general medical conditions among adults with bipolar I disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **J Clin Psychiatry.**, v.70, n.10, p.1407-15, oct. 2009.

PHILLIPS, M. L.; KUPFER, D. J. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. **Lancet**, v.381, p.1663-71, 2013.

POUTANEN, O.; KOIVISTO, A. M.; MATTILA, A.; JOUKAMAA, M.; SALOKANGAS, R. K. Predicting lifetime mood elevation in primary care patients and psychiatric patients. **Nord J Psychiatry**, v.62, p.263-71, 2008.

PRUTKIN, J. M.; FEINSTEIN, A. R. Quality-of-life measurements: origin and pathogenesis. **Yale J Biol Med.**, v.75, n.2, p.79-93, mar./apr. 2002.

RADLOFF, L. S. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. **Appl Psychol Meas**, v.1, p.385-401,1977.

RAVENS-SIEBERER, U.; BULLINGER, M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytic results. **Qual Life Res.**, v.7, n.5, p.399-407, 1998.

REGEER, E. J.; TEN HAVE, M.; ROSSO, M. L.; HAKKAART-VAN ROIJEN, L.; VOLLEBERGH, W.; NOLEN, W. A. Prevalence of bipolar disorder in the general population: a Reappraisal Study of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. **Acta Psychiatr Scand.**, v.110, n.5, p.374-82, nov. 2004.

REN, X. S.; KAZIS, L. E.; LEE, A.; ROGERS, W. H. The role of generic and disease-specific measures of physical and role functioning in assessing patient outcomes: a longitudinal study. **J Ambul Care Manage.**, v.28, n.2, p.157-66, apr./jun. 2005.

REVICKI, D. A.; OSOBA, D.; FAIRCLOUGH, D.; BAROFSKY, I.; BERZON, R.; LEIDY, N. K.; ROTHMAN, M. Recommendations on health-related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States. **Qual Life Res.**, v.9, n.8, p.887-900, 2000.

REVICKI, D. A.; MATZA, L.S.; FLOOD, E.; LLOYD, A. Bipolar disorder and health-related quality of life: review of burden of disease and clinical trials. **Pharmacoeconomics.**, v.23, n.6, p.583-94, 2005.

RIHMER, Z. Suicide risk in mood disorders. **Curr Opin Psychiatry**, v.20, n.1, p.17-22, jan. 2007.

RIHMER, Z.; GONDA, X. Pharmacological prevention of suicide in patients with major mood disorders. **Neurosci Biobehav Rev.**, sep. 2012.

RITSNER, M.; KURS, R.; GIBEL, A.; RATNER, Y.; ENDICOTT, J. Validity of an abbreviated quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire (Q-LES-Q-18) for schizophrenia, schizoaffective, and mood disorder patients. **Qual Life Res.**, v.14, n.7, p.1693-703, sep. 2005.

ROBB, J. C.; COOKE, R. G.; DEVINS, G. M.; YOUNG, L. T.; JOFFE, R. T. Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder. **J Psychiatr Res.**, v.31, n.5, p.509-17, sep./oct. 1997.

ROSA, A. R.; SÁNCHEZ-MORENO, J.; MARTÍNEZ-ARAN, A.; SALAMERO, M.; TORRENT, C.; REINARES, M.; COMES, M.; COLOM, F.; VAN RIEL, W.; AYUSO-MATEOS, J. L.; KAPCZINSKI, F.; VIETA, E. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. **Clin Pract Epidemiol Ment Health.**, v.7, p.3-5, jun. 2007.

ROSA, A. R.; REINARES, M.; FRANCO, C.; COMES, M.; TORRENT, C.; SÁNCHEZ-MORENO, J.; MARTÍNEZ-ARÁN, A.; SALAMERO, M.; KAPCZINSKI, F.; VIETA, E. Clinical predictors of functional outcome of bipolar patients in remission. **Bipolar Disord**, v.11, p.401–409, 2009.

ROSA, A. R.; GONZÁLEZ-ORTEGA, I.; GONZÁLEZ-PINTO, A.; ECHEBURÚA, E.; COMES, M.; MARTÍNEZ-ÁRAN, A.; UGARTE, A.; FERNÁNDEZ, M.; VIETA, E. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. **Acta Psychiatr Scand.**, v.125, n.4, p.335-41, apr. 2012.

ROSHANAEI-MOGHADDAM, B.; KATON, W. Premature Mortality From General Medical Illnesses Among Persons With Bipolar Disorder: A Review. **Psychiatric Services**, v.60, p.147–156, 2009.

ROUILLON, F.; GASQUET, I.; GARAY, R. P.; LANCRENON, S. Screening for bipolar disorder in patients consulting general practitioners in France. **Journal of Affective Disorders**, v. 130, 492–495, 2011.

ROWE, L. S.; MORRIS, A. M. Patient and partner correlates of couple relationship functioning in bipolar disorder. **J Fam Psychol**, v.26, p. 328-37, 2012.

SANCHEZ-MORENO, J.; MARTINEZ-ARAN, A.; TABARÉS-SEISDEDOS, R.; TORRENT, C.; VIETA, E, AYUSO-MATEOS JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. **Psychother Psychosom.**, v.78, n.5, p.285-97, 2009.

SANSONE, R. A.; FORBIS, J. S.; SOSA, T. Primary care perspectives on treating bipolar disorder: a cross-sectional survey. **Prim Care Companion CNS Disord.**, v.13. n.2, 2011.

SANSONE, R. A.; SANSONE, L. A. Managing bipolar disorder in the primary care setting: a perspective for mental health professionals. **Innov Clin Neurosci.**, v.8, n.10, p.10-3, oct. 2011.

SAXENA, S.; CARLSON, D.; BILLINGTON, R. World Health Organisation Quality Of Life. The WHO quality of life assessment instrument (WHOQOL-Bref): the importance of its items for cross-cultural research. **Qual Life Res.**, v.10, n.8, p.711-21, 2001.

SAARNI, S. I.; VIERTIÖ, S.; PERÄLÄ, J.; KOSKINEN, S.; LÖNNQVIST, J.; SUVISAARI, J. Quality of life of people with schizophrenia, bipolar disorder and other psychotic disorders. **Br J Psychiatry.**,v.197, n.5, p.386-94, nov. 2010.

SCOTT, E. M.; HERMENS, D. F.; NAISMITH, S. L.; GUASTELLA, A. J.; DE REGT, T.; WHITE, D.; LAGOPOULOS, J.; HICKIE, I. B. Distinguishing young people with emerging bipolar disorders from those with unipolar depression. **J Affect Disord.**, v.144, n3, p.208-15, jan. 2013.

SENTISSI, O.; NAVARRO, J. C.; OLIVEIRA, H.; GOURION, D.; BOURDEL, M. C.; BAYLÉ, F. J.; OLIÉ, J. P.; POIRIER, M. F Bipolar disorders and quality of life: the impact of attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse in euthymic patients. **Psychiatry Res.**, v.161, n.1, p.36-42, oct. 2008.

SHARMA, V.; KHAN, M.; CORPSE, C.; SHARMA, P. Missed bipolarity and psychiatric comorbidity in women with postpartum depression. *Bipolar Disord.*, v.10, n.6, p.742-7, sep. 2008.

SHARMA, V.; POPE, C. J. Pregnancy and bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry.*, v.73, n.11, p.1447-55, nov. 2012.

SINGH, J.; CHEN, G.; CANUSO, C. M. Antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *Handb Exp Pharmacol.*, v.212, p.187-212, 2012.

SILVEIRA, D.; JORGE, M. Propriedades psicométricas da Escala de Rastreamento para Depressão, CES-D, em populações clínica e não clínica de adolescentes e adultos jovens. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v.25, n.5, p.251-261,1997.

SIMON, G. E.; BAUER, M. S.; LUDMAN, E. J.; OPERSKALSKI, B. H.; UNÜTZER, J. Mood symptoms, functional impairment, and disability in people with bipolar disorder: specific effects of mania and depression. *J Clin Psychiatry.*, v.68, n.8, p.1237-45, aug. 2007.

SIMON, G. Collaborative care for mood disorders. *Curr Opin Psychiatry.*, v.22, n.1, p.37-41, jan. 2009.

SKEVINGTON, S. M.; LOTFY, M.; O'CONNELL, K. A. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res.*, v.13, n.2, p.299-310, mar. 2004.

SKJELSTAD, D. V.; MALT, U. F.; HOLTE, A. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, v. 126, p.1-13, 2010.

SMITH, D. J.; HARRISON, N.; MUIR, W.; BLACKWOOD, D. H. The high prevalence of bipolar spectrum disorders in young adults with recurrent depression: toward an innovative diagnostic framework. *J Affect Disord.*, v.84, n.2-3, p.167-78, feb. 2005.

SMITH, D. J.; GRIFFITHS, E.; KELLY, M.; HOOD, K.; CRADDOCK, N.; SIMPSON, S. A. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *Br J Psychiatry.*, v.199, n.1, p.49-56, jul. 2011.

SNYDER, C. F.; AARONSON, N. K.; CHOUCAIR, A. K.; ELLIOTT, T. E.; GREENHALGH, J.; HALYARD, M. Y.; HESS, R.; MILLER, D. M.; REEVE, B. B.; SANTANA, M. Implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice: a review of the options and considerations. *Qual Life Res.*, v.21, n.8, p.1305-14.

SPERTUS, J. A. Evolving Applications for Patient-Centered Health Status Measures. *Circulation.*, v.118, p.2103-2110, 2008.

STANG, P.; FRANK, C.; ULCICKAS, YOOD M.; WELLS, K.; BURCH, S. Impact of bipolar disorder: results from a screening study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.*, v. 9, n.1, p.42-7, 2007.

STEIN, D. J.; LUND, C.; NESSE, R. M. Classification systems in psychiatry: diagnosis and global mental health in the era of DSM-5 and ICD-11. **Curr Opin Psychiatry.**, v. 26, n.5, p.493-7, sep.2013.

STENSLAND, M. D.; SCHULTZ, J. F.; FRYTAK, J. R. Depression diagnoses following the identification of bipolar disorder: costly incongruent diagnoses. **BMC Psychiatry**, v.10, p.39, 2010.

STENSLAND, M. D.; ZHU, B.; ASCHER-SVANUM, H.; BALL, D. E. Costs associated with attempted suicide among individuals with bipolar disorder. **J Ment Health Policy Econ.**, v.13, n.2, p.87-92, jun. 2010.

STERLING, P. Allostasis: a model of predictive regulation. **Physiol Behav.**, v.106, n.1, p.5-15, apr. 2012.

STEWART, A. J.; THEODORE-OKLOTA, C.; HADLEY, W.; BROWN, L. K.; DONENBERG, G.; DICLEMENTE, R. Mania symptoms and HIV-risk behavior among adolescents in mental health treatment. **J Clin Child Adolesc Psychol.**, v.41, n.6, p.803-10, 2012.

STEVANOVIC, D. Quality of Life Enjoyment Questionnaire-short form for quality of life assessments in clinical practice: a psychometric study. **J Psychiatr Ment Health Nurs.**, v.18, n.8, p.744-50, oct. 2011.

SWANN, A. C. Activated depression: mixed bipolar disorder or agitated unipolar depression?. **Curr Psychiatry Rep.**, v.15, n.8, p.376, aug. 2013.

TAFALLA, M.; SANCHEZ-MORENO, J.; DIEZ, T.; VIETA, E. Screening for bipolar disorder in a Spanish sample of outpatients with current major depressive episode. **J Affect Disord.**, v.114, n.1-3, p.299-304, apr. 2009.

TAKESHIMA, M.; KURATA, K. Late-life bipolar depression due to the soft form of bipolar disorder compared to unipolar depression: an inpatient chart review study. **J Affect Disord.**, v.123, n.1-3, p.64-70, jun. 2010.

TEIXEIRA, A. L.; BARBOSA, I. G.; MACHADO-VIEIRA, R.; RIZZO, L. B.; WIECK, A.; BAUER, M. E. Novel biomarkers for bipolar disorder. **Expert Opin Med Diagn.**, v.7, n.2, p.147-59, mar. 2013.

TESTA, M. A.; SIMONSON, D. C. Assessment of Quality-of-Life Outcomes. **N Engl J Med.**, v.334, n.13, p.835-840, mar.1996.

THE EUROQOL GROUP. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. **Health Policy.**, v.16, n.3, p.199-208, dec. 1990.

THE WHOQOL GROUP. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. **Soc Sci Med.**, v.41, n.10, p.1403-9, nov. 1995.

THE WHOQOL GROUP . The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. **Social Science and Medicine**, v.12, p.1569-1585, 1998.

TIJSSEN, M. J. A.; VAN, O. S J.; WITTCHEN, H.; LIEB, R.; BEESDO, K.; MENGELERS, R.; WICHERS, M. Prediction of transition from common adolescent bipolar experiences to bipolar disorder: 10-year study. **The British Journal of Psychiatry**.,v.196, p.102–108, 2010.

TOHEN, M.; WANG, W. V.; LEBOYER, M.; JEN, K. Y. Variables as mediators or moderators in predicting relapse to any type of mood episode in a bipolar maintenance study. **J Clin Psychiatry**. , v.73, n.7, p.913-7, jul. 2012.

TONDO L, VÁZQUEZ G, BALDESSARINI RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. **Acta Psychiatr Scand.**, v.121, n.6, p.404-14, jun. 2010.

TREUER T, TOHEN M. Predicting the course and outcome of bipolar disorder: a review. **Eur Psychiatry**., v.25, n.6, p.328-33, oct. 2010.

UNDURRAGA, J.; BALDESSARINI, R. J.; VALENTI, M.; PACCHIAROTTI, I.; VIETA, E. Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients., v. 73, n.6, p.778-82, jun. 2012.

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION(FDA). **Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims**. December, 2009. Disponível em:
<<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>>. Acesso em: 5 ago. 2008.

UZUN, S.; KOZUMPLIK, O.; TOPIC, R.; JAKOVLJEVIĆ, M. Depressive disorders and comorbidity: somatic illness vs. side effect. **Psychiatr Danub.**, v.21, n.3, p.391-8, sep. 2009.

VALTONEN, H.; SUOMINEN, K.; MANTERE, O.; LEPPÄMÄKI, S.; ARVILOMMI, P.; ISOMETSÄ, E. T. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. **J Clin Psychiatry**., v.66, n.11, p.1456-62, nov. 2005.

VALTONEN, H. M.; SUOMINEN, K.; MANTERE, O.; LEPPÄMÄKI, S.; ARVILOMMI, P.; ISOMETSÄ, E. Suicidal behaviour during different phases of bipolar disorder. **J Affect Disord.**, v.97, n.1-3, p.101-7, jan. 2007.

VAN DEN, AKKER M.; BUNTINX, F.; METSEMAKERS, J. F.; ROOS, S.; KNOTTNERUS, J. A. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. **J Clin Epidemiol**. v. 51, n.5, p.367-375, 1998.

VERGUNST, F. K.; FEKADU, A.; WOODERSON, S. C.; TUNNARD, C. S.; RANE, L. J.; MARKOPOULOU, K.; CLEARE, A. J. Longitudinal course of symptom severity and fluctuation in patients with treatment-resistant unipolar and bipolar depression. **Psychiatry Res.**, v.207, n.3, p.143-9, may 2013.

VIETA, E.; DE ARCE, R.; JIMÉNEZ-ARRIERO, M. A.; RODRIGUEZ, A.; BALANZÁ, V.; COBALEDA, S. Detection of subclinical depression in bipolar disorder: a cross-sectional, 4-month prospective follow-up study at community mental health services (SIN-DEPRES). **J Clin Psychiatry.**, v.71, n.11, p.1465-74, nov. 2010.

VIETA, E.; LANGOSCH, J. M.; FIGUEIRA, M. L.; SOUERY, D.; BLASCO-COLMENARES, E.; MEDINA, E.; MORENO-MANZANARO, M.; GONZALEZ, M. A.; BELLIVIER, F. Clinical management and burden of bipolar disorder: results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd). **Int J Neuropsychopharmacol.**, v.13, p.1-14, may 2013a.

VIETA, E.; POPOVIC, D.; ROSA, A. R.; SOLÉ, B.; GRANDE, I.; FREY, B. N.; MARTINEZ-ARAN, A.; SANCHEZ-MORENO, J.; BALANZÁ-MARTÍNEZ, V.; TABARÉS-SEISDEDOS, R.; KAPCZINSKI, F. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. **Eur Psychiatry.**, v.28, n.1, p.21-9, jan. 2013b.

VIGUERA, A. C.; TONDO, L.; KOUKOPOULOS, A. E.; REGINALDI, D.; LEPRI, B.; BALDESSARINI, R. J. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. **Am J Psychiatry.**, v.168, n.11, p.1179-85, nov. 2011.

VON NEUMANN, J.; MORGENSTERN, O. (1953). **Theory of Games and Economic Behavior**. Princeton, NJ.: Princeton University Press. Disponível em: <<http://ia700301.us.archive.org/29/items/theoryofgamesand030098mbp/theoryofgamesand03000mbp.pdf>>. Acesso em: 7 ago. 2013.

VOJTA, C.; KINOSIAN, B.; GLICK, H.; ALTSHULER, L.; BAUER, M. S. Self-reported quality of life across mood states in bipolar disorder. **Compr Psychiatry**, v.42, p.190-195, 2001.

WANDERLEY, T. C.; CAVALCANTI, A. L.; SANTOS, S. Práticas de Saúde na atenção primária e uso de psicotrópicos: uma revisão sistemática da literatura. **R. Ci. med. Biol.**, v.12, n.1, p. 121-126, jan./abr. 2013.

WANG, T. J. Concept analysis of functional status. **Int J Nurs Stud.**, v.41, n.4, p.457-62, may 2004.

WARE, J. E. J. R.; SHERBOURNE, C. D. The MOS-36-item Short Form (SF-36). Conceptual framework and item selection. **Medcare**, v.30, p.473-483, 1992.

WEBER, N. S.; FISHER, J. A.; COWAN, D. N.; NIEBUHR, D. W. Psychiatric and general medical conditions comorbid with bipolar disorder in the National Hospital Discharge Survey. **Psychiatr Serv.**, v.62, n.10, p.1152-8, oct. 2011.

WEINSTOCK, L. M.; STRONG, D.; UEBELACKER, L. A.; MILLER, I. W. DSM-IV depressive symptom expression among individuals with a history of hypomania: a comparison to those with or without a history of mania. **J Psychiatr Res.**, v.44, n.14, p.979-85, oct. 2010.

WESTMAN, J.; HÄLLGREN, J.; WAHLBECK, K.; ERLINGE, D.; ALFREDSSON, L.; OSBY, U. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. **BMJ Open.**, v.3, n.4, apr. 2013.

WHITCOMB, J. J. Functional status versus quality of life: where does the evidence leave us? **ANS Adv Nurs Sci.**, v.34, n.2, p.97-105, apr./jun. 2011.

WHITEHEAD, S. J.; ALI, S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. **Br Med Bull.**, v.96, p.5-21, 2010.

WICKI, W.; ANGST, J. The Zurich Study. X. Hypomania in a 28- to 30-year-old cohort. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.**, v.240, n.6, p.339-48, 1991.

WIKLUND, I. Assessment of patient-reported outcomes in clinical trials: the example of health-related quality of life. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v.18, p.351–363, 2004.

WINGO, A. P.; HARVEY, P. D.; BALDESSARINI, R. J. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. **Bipolar Disord.**, v.11, p.113–125, 2009.

WISMEIJER, A. A. J.; VINGERHOETS, A. J. J. M.; DE VRIES, J. Quality of Life-Related Concepts: Theoretical and Practical Issues. *In*: PREEDY, V. R.; WATSON, R. R. (Eds.) **Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures**. New York, 2010, p. 1754-1766. Disponível em: on-line em <<http://link.springer.com/book/10.1007/978-0-387-78665-0/page/1>>. Acesso em: 6 ago. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO). **International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)**. Geneva, 2001. Disponível em: <<http://www.who.int/classifications/icf/en/>>. Acesso em: 5 ago. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO). **Care for Chronic Conditions: Bulding Blocks for Action-WHO global report 2002**. Geneva, 2002. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_NMC_CCH_02.01.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO). **The global burden of disease: 2004 update**. Geneva, 2008a. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO). **The World Health Report 2008-primary Health Care (Now More Than Ever)**. Geneva, 2008b. Disponível em: <<http://www.who.int/whr/2008/en/index.html>>. Acesso em: 16 ago. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO). **Integração da saúde mental nos cuidados de saúde primários: uma perspectiva global**. Geneva, 2008c. Disponível em: <http://www.who.int/eportuguese/publications/Integracao_saude_mental_cuidados_primarios.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2013.

YATHAM, L. N.; LECRUBIER, Y.; FIEVE, R. R.; DAVIS, K. H.; HARRIS, S. D.; KRISHNAN, A. A. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. **Bipolar Disord**, v.6, p.379–385, 2004.

YATHAM, L. N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. **Bipolar Disord.**, v.11, p.225–255, 2009.

YATHAM, L. N. et. al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. **Bipolar Disord.**, v.15, p.1–44, 2013.

YEN, C. F.; CHENG, C. P.; HUANG, C. F.; YEN, J. Y.; KO, C. H.; CHEN, C. S. Quality of life and its association with insight, adverse effects of medication and use of atypical antipsychotics in patients with bipolar disorder and schizophrenia in remission. **Bipolar Disord**, v.10, p.617–624, 2008.

YOUNG, A. H.; RIGNEY, U.; SHAW, S.; EMMAS, C.; THOMPSON, J. M. Annual cost of managing bipolar disorder to the UK healthcare system. **Journal of Affective Disorders.**, v.133, p.450–456, 2011.

XIANG, Y. T.; ZHANG, L.; WANG, G.; HU, C.; UNGVARI, G. S.; DICKERSON, F. B, KILBOURNE, A, M.; SI, T. M.; FANG, Y. R.; LU, Z.; YANG, H. C.; LAI, K. Y.; LEE, E. H.; HU, J.; CHEN, Z. Y.; HUANG, Y.; SUN, J.; WANG, X. P.; LI, H. C.; ZHANG, J. B.; CHIU, H. F. Sociodemographic and clinical features of bipolar disorder patients misdiagnosed with major depressive disorder in China. **Bipolar Disord.**, v.15, n.2, p.199-205, mar. 2013.

ZHANG, H.; WISNIEWSKI, S. R.; BAUER, M. S.; SACHS, G. S.; THASE, M. E. Comparisons of perceived quality of life across clinical states in bipolar disorder: data from the first 2000 Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) participants. **Compr Psychiatry.**, v.47, n.3, p.161-8, may/jun. 2006.

ZIMMERMAN, M.; GALIONE, J. N. Screening for bipolar disorder with the Mood Disorders Questionnaire: a review. **Harv Rev Psychiatry.**, v.19, n.5, p.219-28, sep./oct. 2011.

ZIVANOVIC, O.; NEDIC, A. Kraepelin's concept of manic-depressive insanity: One hundred years later. **Journal of Affective Disorders.**, v.137, p.15–24, 2012.

ANEXOS

ANEXO A - QUESTIONÁRIO MULTIDIMENSIONAL (QM)

Unidade de Atenção Primária

Questionário n°

1. Entrevistado <u>1.</u> Só o paciente <u>2.</u> Paciente e acompanhante	Entrev
2. Nome do entrevistado	NENT____
3. Sexo 1. Masculino 2. Feminino	SEX____
4. Escolaridade (anos de estudo)	ESC____
5. Endereço	END____
6. Telefone	TEL____
7. Data de nascimento (mm/dd/aaaa)	DN____
8. Estado Civil <u>1.</u> Solteiro <u>2.</u> Casado <u>3.</u> União Consensual <u>4.</u> Viúvo <u>5.</u> Divorciado	ECIL____
9. Mora só? <u>1.</u> Sim <u>2.</u> Não	MORA ____
10. Religião <u>1.</u> Católica <u>2.</u> Evangélica <u>3.</u> Espírita <u>4.</u> Outros	REL ____
11. Renda Familiar <u>1.</u> < SM <u>2.</u> 1-2 SM <u>3.</u> 3-4 SM <u>4.</u> > 4 SM	REFA____
12. Ocupação <u>1.</u> Emprego com carteira assinada <u>2.</u> Autônomo <u>3.</u> Desempregado	OCUP____
13. Algumas coisas que acontecem com as pessoas são extremamente perturbadoras - coisas como estar em uma situação ameaçadora à vida, como um desastre grave, acidente muito sério ou	EVTR____

ANEXO B - QUESTIONÁRIO SOBRE TRANSTORNO DO HUMOR (QTH)
QUESTIONÁRIO SOBRE TRANSTORNO DO HUMOR-QTH

1.	Já ocorreu algum período na sua vida em que seu jeito de ser mudou? E que...	SIM	NÃO	
1.1	... você se sentia tão bem ou tão para cima a ponto das outras pessoas pensarem que você não estava no seu jeito normal, ou você estava tão para cima a ponto de se envolver em problemas?			MDQ1 —
1.2	... você ficava tão irritado a ponto de gritar com as pessoas ou começava brigas ou discussões?			MDQ1.2 —
1.3	... você se sentia muito mais confiante em você mesmo do que o normal?			MDQ1.3 —
1.4	...você dormia menos que de costume e nem sequer sentia falta do sono?			MDQ1.4 —
1.5	...você falava muito mais ou falava mais rápido que o seu normal?			MDQ1.5 —
1.6	...os pensamentos corriam rapidamente em sua cabeça ou você não conseguia acalmar sua mente?			MDQ1.6 —
1.7	... você se distraía com tanta facilidade com as coisas ao seu redor, a ponto de ter dificuldade em manter a concentração ou o foco em uma atividade?			MDQ1.7 —
1.8	...você se sentia com muito mais energia que o seu normal?			MDQ1.8 —
1.9	...você ficava muito mais ativo ou fazia muito mais coisas que o seu normal?			MDQ1.9 —
1.10	...você ficava mais dado com as pessoas e mais expansivo que o seu normal, por exemplo, telefonava para os amigos no meio da noite?			MDQ1.10 —
1.11	...você ficava mais interessado em sexo que o normal?			MDQ1.11 —

1.12	...você fazia coisas que não eram comuns para você ou que faziam outras pessoas pensarem que você era exagerado, bobo ou se arriscava mais?			MDQ1.12 —
1.13	... gastar dinheiro causava problemas para você ou para sua família?			MDQ1.13 —

2. Se você marcou SIM em mais de uma das perguntas acima; várias delas ocorreram durante o mesmo período de tempo? *Por favor, circule apenas uma resposta.*

MDQ2

1-SIM

2-NÃO

3. Até que ponto o problema o afetou - como sentir-se incapaz de trabalhar, ter dificuldades com a família, com dinheiro ou problemas com a justiça, envolver-se em discussões ou brigas? *Por favor,*

MDQ3

Nenhum problema

**Problema pouco
grave**

**Problema mais ou
menos grave (3)**

Problema

(1)

(2)

muito grave (4)

circule apenas uma resposta.

**ANEXO C - ESCALA DE DEPRESSÃO DO CENTRO DE ESTUDOS
EPIDEMIOLÓGICOS (CES-D)**

Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D)

Instruções:

Segue abaixo uma lista de tipos de sentimentos e comportamentos. Solicitamos que você assinale a frequência com que tenha se sentido dessa maneira *durante a semana passada*

DURANTE A ÚLTIMA SEMANA:	Raramente (menos que 1 dia)	Durante pouco tempo (1 ou 2 dias)	Durante um tempo moderado (de 3 a 4 dias)	Durante a maior parte do tempo (de 5 a 7 dias)	
01. Senti-me incomodado com coisas que habitualmente não me incomodam	0	1	2	3	CES1____
02. Não tive vontade de comer, tive pouco apetite	0	1	2	3	CES2____
03. Senti não conseguir melhorar meu estado de ânimo mesmo com a ajuda de familiares e amigos	0	1	2	3	CES3____
04. Senti-me, comparando-me às outras pessoas, tendo tanto valor quanto a maioria delas	0	1	2	3	CES4____
05. Senti dificuldade em me concentrar no que estava fazendo	0	1	2	3	CES5____
06. Senti-me deprimido	0	1	2	3	CES6____
07. Senti que tive de fazer esforço para dar conta das minhas tarefas habituais	0	1	2	3	CES7____
08. Senti-me otimista com relação ao futuro	0	1	2	3	CES8____
09. Considerei que a minha vida tinha sido um fracasso	0	1	2	3	CES9____
10. Senti-me amedrontado	0	1	2	3	CES10____

11. Meu sono não foi repousante	0	1	2	3	CES11____
12. Estive feliz	0	1	2	3	CES12____
13. Falei menos que o habitual	0	1	2	3	CES13____
14. Senti-me sozinho	0	1	2	3	CES14____
15. As pessoas não foram amistosas comigo	0	1	2	3	CES15____
16. Aproveitei minha vida	0	1	2	3	CES16____
17. Tive crises de choro	0	1	2	3	CES17____
18. Senti-me triste	0	1	2	3	CES18____
19. Senti que as pessoas não gostavam de mim	0	1	2	3	CES19____
20. Não consegui levar adiante minhas coisas	0	1	2	3	CES20____

ANEXO D - ESCALA DE AVALIAÇÃO BREVE DE FUNCIONAMENTO-FAST

ESCALA DE AVALIAÇÃO BREVE DE FUNCIONAMENTO (FAST)

Qual o seu grau de dificuldade em relação aos seguintes aspectos? Por favor, pergunte ao paciente as frases abaixo e responda a que melhor descreve seu grau de dificuldade. Para responder, utilize a seguinte escala: (0) Nenhuma; (1) pouca; (2) bastante; (3) imensa

AUTONOMIA		
1. Ser responsável pelas tarefas de casa	(0) (1) (2) (3)	FAST1____
2. Morar sozinho	(0) (1) (2) (3)	FAST2____
3. Fazer as compras de casa	(0) (1) (2) (3)	FAST3____
4. Cuidar-se de si mesmo (aspecto físico, higiene)	(0) (1) (2) (3)	FAST4____
TRABALHO		
5. Realizar um trabalho remunerado	(0) (1) (2) (3)	FAST5____
6. Terminar as tarefas tão rápido quanto era necessário	(0) (1) (2) (3)	FAST6____
7. Obter o rendimento previsto no trabalho	(0) (1) (2) (3)	FAST7____
8. Trabalhar de acordo com seu nível de escolaridade	(0) (1) (2) (3)	FAST8____
9. Ser remunerado de acordo com o cargo que ocupa	(0) (1) (2) (3)	FAST9____
COGNIÇÃO		
10. Concentrar-se em uma leitura, um filme	(0) (1) (2) (3)	FAST10____
11. Fazer cálculos mentais	(0) (1) (2) (3)	FAST11____
12. Resolver adequadamente os problemas	(0) (1) (2) (3)	FAST12____
13. Lembrar o nome de pessoas novas	(0) (1) (2) (3)	FAST13____
14. Aprender uma nova informação	(0) (1) (2) (3)	FAST14____
FINANÇAS		
15. Administrar seu próprio dinheiro	(0) (1) (2) (3)	FAST15____
16. Fazer compras equilibradas	(0) (1) (2) (3)	FAST16____
RELAÇÕES INTERPESSOAIS		
17. Manter uma amizade	(0) (1) (2) (3)	FAST17____
18. Participar de atividades sociais	(0) (1) (2) (3)	FAST18____
19. Dar-se bem com pessoas a sua volta	(0) (1) (2) (3)	FAST19____
20. Convivência familiar	(0) (1) (2) (3)	FAST20____
21. Relações sexuais satisfatórias	(0) (1) (2) (3)	FAST21____
22. Capaz de defender os próprios interesses	(0) (1) (2) (3)	FAST22____
LAZER		
23. Praticar esporte ou exercícios	(0) (1) (2) (3)	FAST23____
24. Ter atividades de lazer	(0) (1) (2) (3)	FAST24____

ANEXO E - QUESTIONÁRIO WHOQOL-BREF

WHOQOL – ABREVIADO

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Por favor, responda a todas as questões. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as duas últimas semanas.

Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	muito pouco	médio	muito	completament e	
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5	

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.						
	muito ruim	ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa	
Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5	WHO1__
	muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito	
Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5	WHO2__

As questões seguintes são sobre o quanto você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.						
	nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente	
Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5	WHO3 —
O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5	WHO4 —
O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5	WHO5 —
Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5	WHO6 —
O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5	WHO7 —
Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5	WHO8 —

Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5	WHO9 —
As questões seguintes perguntam sobre quão completamente você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.						
	nada	muito pouco	médio	muito	completamente	
Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5	WHO1 0__
Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5	WHO1 1__

Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5	WHO1 2__
Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5	WHO1 3__
Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5	WHO1 4__
As questões seguintes perguntam sobre quão bem ou satisfeito você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.						
	muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom	
Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5	WHO1 5__
	muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito	
Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5	WHO1 6__
Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5	WHO1 7__
Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5	WHO1 8__
Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5	WHO1 9__

Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5	WHO2 0__
Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5	WHO2 1__
Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5	WHO2 2__
Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5	WHO2 3__

Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5	WHO2 4__
Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5	WHO2 5__
As questões seguintes referem-se a com que frequência você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.						
	nunca	algumas vezes	frequentemente	muito frequentemente	sempre	
Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5	WHO2 6__

ANEXO F - ÍNDICE DE COMORBIDADE FUNCIONAL

Índice de comorbidade funcional-ICF

1 Artrite (reumatoide e osteoartrite)	
2 Osteoporose	
3 Asma	
4 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), síndrome da angustia respiratória aguda (SARA), ou enfisema	
5 Angina	
6 Insuficiência Cardíaca Congestiva (ou cardiopatia)	
7 Ataque Cardíaco (Infarto do Miocárdio)	
8 Doença Neurológica (como esclerose múltipla ou Parkinson)	
9 Acidente Vascular Cerebral ou Ataque isquêmico Transitório	
10 Doença Vascular Periférica	
11 Diabetes tipos I e II	
12 Doença do trato gastrointestinal alto (úlceras, hérnia, refluxo).	
13 Depressão	
14 Ansiedade ou Transtorno do Pânico	
15 Prejuízo Visual (como catarata, glaucoma, degeneração macular)	
16 Prejuízo auditivo (grande dificuldade na audição, mesmo com aparelho auditivo)	
17 Doença degenerativa discal (dor na coluna, estenose espinhal ou severa dor crônica nas costas)	
18 Obesidade e/ou índice de massa corporal > 30 (peso em kg/altura em metro ²) height _____ (cm or polegadas?) weight _____ (kg or lbs?) IMC =	
SOMA	

ANEXO G - FORMULÁRIO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS EM USO
MEDICAMENTOS EM USO

Estabilizadores de humor	<u>1.</u> Sim <u>2.</u> Não	ESTHUM__
Antipsicóticos atípicos	<u>1.</u> Sim <u>2.</u> Não	APSAT ____
Benzodiazepínicos	<u>1.</u> Sim <u>2.</u> Não	BENZ__
Antidepressivos		
ADT	<u>1.</u> Sim <u>2.</u> Não	ADT____
ISRS	<u>1.</u> Sim <u>2.</u> Não	IRSR ____
ISRN	<u>1.</u> Sim <u>2.</u> Não	ISRN ____
IRND	<u>1.</u> Sim <u>2.</u> Não	IRND ____
IRSN	<u>1.</u> Sim <u>2.</u> Não	IRSN____
NASE	<u>1.</u> Sim <u>2.</u> Não	ANASE____
ASIR	<u>1.</u> Sim <u>2.</u> Não	ASIR____

ANEXO H - APROVAÇÃO DE PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO

Cód CEP- 031.05.08



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 - Rodolfo Teófilo - 60.430-370 - Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 4011-8213 - FAX: (85) 281-4961 - E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 031.05.08

Pesquisadora Responsável: Milena Sampaio Castelo

Departamento / Serviço: Psiquiatria

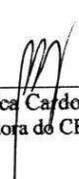
Título do Projeto: "Validação do "Questionário de Transtorno do Humor", da "Escala Diagnóstica do Espectro Bipolar" em hospital universitário em Fortaleza-Ceará e utilização no estudo de pacientes em Unidades de Atenção Primária"

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou na sessão do dia 26/05/08 o projeto de pesquisa: "**Validação do "Questionário de Transtorno do Humor", da "Escala Diagnóstica do Espectro Bipolar" em hospital universitário em Fortaleza-Ceará e utilização no estudo de pacientes em Unidades de Atenção Primária**", tendo como pesquisadora responsável Milena Sampaio Castelo.

Baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), o Comitê de Ética resolve classificar o referido projeto como: **APROVADO**.

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 26/05/09).

Fortaleza, 27 de maio de 2008.



 Dra. Mônica Cardoso Façanha
 Coordenadora do CEP - HUWC