

Revisão da Literatura

Transtorno afetivo bipolar: carga da doença e custos relacionados

Bipolar disorder: burden of disease and related costs

ANNA MARIA NICCOLAI COSTA¹

¹ Diretora médica da Bristol-Myers Squibb e professora do curso de pós-graduação do Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Recebido: 16/10/2007 – Aceito: 18/12/2007

Resumo

Contexto: O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma doença recorrente, crônica e grave. Comorbidades psiquiátricas e físicas, aumento do risco de suicídio, maior utilização de serviços de saúde e prejuízo na esfera social/profissional aumentam significativamente a carga e custos relacionados à doença. **Objetivos:** Revisar aspectos clínicos, de carga da doença e conseqüentes desfechos financeiros do TAB. **Métodos:** Pesquisa de base de dados MEDLINE/PubMed utilizando os termos *bipolar disorder*, *epidemiology*, *burden of disease*, *comorbidity*, *cost of illness*, *outcomes* e *financial consequences*, publicados entre 1980 e 2006. **Resultados:** O TAB apresenta alta comorbidade com outros transtornos, o que agrava seu prognóstico e eleva os custos com os serviços de saúde. Os indivíduos com TAB apresentam mais fatores de risco cardiovascular e, conseqüentemente, maior risco de morte por evento cardíaco. O atraso e o erro diagnóstico no TAB elevam consideravelmente a carga e os custos da doença. **Conclusões:** As comorbidades, o risco de suicídio, o prejuízo social/profissional e a baixa adesão ao tratamento contribuem para a alta carga e os custos associados à doença. A pesquisa de comorbidades pode ajudar os médicos a ajustarem suas estratégias de tratamento, considerando cuidadosamente todos os fatores de risco e custos associados, fatores estes que devem ser levados em conta também pelos profissionais que trabalham com gestão de saúde, tanto no setor privado quanto público.

Costa, A.M.N. / *Rev. Psiq. Clín* 35 (3); 104-110, 2008

Palavras-chave: Psiquiatria, transtorno bipolar, comorbidade, carga da doença, saúde mental.

Abstract

Background: Bipolar disorder (BD) is a recurrent, chronic and severe disease. Mental and physical comorbidities, risk of suicide, health services use and impairment of social and professional domains significantly worsen the burden and increase the costs of illness. **Objectives:** Review clinical aspects, burden of disease, and consequent financial outcomes of BD. **Methods:** MEDLINE/PubMed database search using the terms *bipolar disorder*, *epidemiology*, *burden of disease*, *comorbidity*, *cost of illness*, *outcomes* e *financial consequences*, published in MEDLINE from 1980 to 2006. **Results:** BD has a high rate of comorbidities, which worsen the prognosis and increase costs with health services. Subjects with BD have more cardiovascular risk factors than the general population, and therefore a higher risk of death by cardiovascular event. Delay of diagnosis and misdiagnosis increase the costs of illness. **Discussion:** Comorbidities, risk of suicide, social and professional impairment and low adherence to treatment increase the cost of illness. The search of comorbidities may help clinicians to adjust treatment strategies, taking into account all associated risk factors and costs, which may be considered also by professionals involved in health care management, either private or public.

Costa, A.M.N. / *Rev. Psiq. Clín* 35 (3); 104-110, 2008

Key-words: Psychiatry, bipolar disorder, comorbidity, cost of illness, mental health.

Introdução

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma doença recorrente, crônica e grave. Causa impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, além de grande carga para família e sociedade em geral.

Evidências epidemiológicas mostram que a prevalência de TAB nos Estados Unidos varia em torno de 0,4% a 1,6%^{1,2}. Entretanto, estudos de *screening* mostram que tal prevalência deve ser maior, indicando taxas acima de 3,7%³. Em um estudo brasileiro, foi feita a reanálise dos dados do Estudo de Área de Captação Epidemiológica, e a prevalência, ao longo da vida, de subgrupos TAB, incluindo presença de hipomania subsindrômica e sintomas maníacos, foi de 8,3%⁴.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o TAB é a sexta causa de incapacidade e a terceira entre as doenças mentais, após depressão unipolar e esquizofrenia, que cursam com maior carga⁵.

A carga da doença é causada pelas comorbidades psiquiátricas e físicas e pela baixa adesão ao tratamento. Os custos da doença são decorrentes, principalmente, dos custos indiretos da doença. A incapacidade funcional ocasionada pelo TAB é comparável à de muitas doenças crônicas.

O objetivo desta revisão é oferecer uma visão geral da carga e dos custos associados ao TAB, destacando problemas de interesse tanto para a prática clínica como para os que lidam com gestão de saúde nos setores público e privado.

Métodos

A busca foi feita no MEDLINE por palavras-chave em inglês, restringindo-se os anos de busca de 1980 a 2006. Não se limitaram o idioma dos artigos nem o tipo de publicação. Utilizaram-se as seguintes palavras-chave: *bipolar disorder, epidemiology, burden of disease, comorbidity, cost of illness, outcomes e financial consequences*. Foi feita uma pesquisa cruzando-se o termo *bipolar disorder* com os demais termos mencionados, restringindo os termos ao título e resumo. Encontraram-se 1.013 publicações, sendo 302 revisões. O objetivo da autora não foi fazer uma revisão sistemática, e sim uma revisão simples e de fácil consulta. Dessa forma, os artigos foram selecionados com base na leitura dos resumos e experiência acadêmica e clínica da autora, dando-se preferência à leitura de artigos de revisão e publicações de revistas de maior impacto científico.

Resultados

Epidemiologia

O TAB freqüentemente acomete os indivíduos no início de suas vidas profissionais: a idade média de início dos primeiros sintomas de TAB é aos 20 anos de idade,

embora 69% dos pacientes não sejam diagnosticados corretamente, sendo a depressão unipolar o erro diagnóstico mais freqüente. Os que são incorretamente diagnosticados acabam por consultar, em média, quatro médicos antes de receber o diagnóstico adequado, e mais de um terço dos pacientes esperam 10 anos ou mais antes de receber o diagnóstico correto⁶. As consequências do diagnóstico incorreto são: menor probabilidade de que esses pacientes sejam tratados com medicações atualmente recomendadas como primeira linha de tratamento; uso mais freqüente de antidepressivos, com seus riscos associados, além de taxas mais altas de suicídio e hospitalização, o que acaba refletindo nos desfechos e nos custos^{7,8}.

A taxa de recorrência dos episódios é superior a 90%⁹, e 10% a 15% dos pacientes terão mais de dez episódios durante sua existência¹⁰. Os episódios recorrentes podem causar deterioração do funcionamento, e o número de episódios pode ter um impacto negativo no prognóstico desses indivíduos¹¹.

Os sintomas depressivos são predominantes¹², cerca de 3,5 vezes mais freqüentes que os de mania e 5 vezes mais freqüentes que sintomas mistos ou de ciclagem rápida. O episódio depressivo é também responsável pela maior carga da doença, com 80% dos pacientes exibindo tendência ao suicídio¹⁰. Comparando-se pacientes com TAB e com transtorno depressivo maior (TDM), aproximadamente dois terços dos portadores de TDM apresentam remissão em 10 anos, enquanto menos da metade dos portadores de TAB teve remissão¹³.

Sintomas cognitivo-comportamentais e prognóstico

A função neurocognitiva de homens com TAB tipo I com condição clínica estável foi comparada à de pacientes com esquizofrenia e sujeitos controles normais, usando uma bateria de testes por Altshuler *et al.*¹⁴. Pacientes com TAB mostraram prejuízos em vários domínios, mas não em todos, e foram menores que os observados em portadores de esquizofrenia. Os prejuízos foram particularmente notáveis no domínio da memória e da função executiva.

Em outro estudo publicado por Torrent *et al.*¹⁵, em que pacientes com TAB dos tipos I e II foram comparados com controles, ambos os grupos (TAB tipos I e II) apresentaram déficits cognitivos significativos, incluindo memória de trabalho e atenção. O grupo com TAB II apresentou um nível intermediário de atuação entre o grupo TAB I e o grupo-controle em memória verbal e funções executivas. Ainda nesse estudo, foram descritos fatores preditivos de baixo funcionamento psicossocial no grupo com TAB do tipo II, sintomas depressivos subclínicos, início precoce da doença e baixo desempenho na função executiva.

O prejuízo cognitivo está associado a um pior desempenho¹⁶, como se pode ver nos dados seguintes.

O prejuízo psicossocial em termos de escola e trabalho, atividades sociais e de lazer e vida familiar foi estudado por Hirschfeld¹⁷. O autor mostrou que o prejuízo associado à depressão era significativamente maior que o associado à mania nas quatro semanas prévias à pesquisa.

Segundo estudo realizado com 3.059 indivíduos avaliados pelo *Mood Disorder Questionnaire*, os que eram positivos nesse questionário reportavam significativamente mais dificuldade no trabalho (1,96% vs. 1,46%), interações sociais e de lazer (2,4% vs. 1,87%), interações familiares (2,22% vs. 1,66%) e mais dias de sintomas perturbadores (6,41 vs. 2,62) em relação aos indivíduos que eram negativos¹⁸.

A recuperação sindrômica, logo após hospitalização, foi alcançada por 83,7% dos pacientes afetivos psicóticos em 6 meses e por 97,5% em 2 anos, mas somente 30,4% em 6 meses e 37,6% em 2 anos recuperam-se funcionalmente. Apenas 50% dos pacientes com TAB se encontram empregados 6 meses após alta de hospitalização psiquiátrica¹⁹. Isto sugere que tais transtornos psicóticos podem levar a um prognóstico funcional grave desde o episódio inicial e a primeira hospitalização.

Suicídio

Aproximadamente 25% dos pacientes tentam suicídio, e os portadores de mania mista parecem apresentar risco maior. A taxa de suicídio é em torno de 15% para os não tratados²⁰. Diversos são os fatores associados a tentativas de suicídio nesses pacientes, entre eles carga genética, curso da doença, gravidade da mania, tentativas de suicídio, início precoce, comorbidades com transtornos do eixo-I como ansiedade, transtornos alimentares e comorbidades do eixo-II, adversidades ocupacionais, financeiras e de cuidado à saúde, tais como dificuldades de acesso ao sistema de saúde, além de fatores sociais, como a morte de entes queridos²¹.

Comorbidades psiquiátricas

A comorbidade é um dos principais motivos de aumento da carga e custos associados à doença.

O TAB apresenta alta comorbidade com outros transtornos. A prevalência ao longo da vida de comorbidade de TAB e abuso de substâncias é de 42%, com transtornos de ansiedade é de 42% e com transtornos alimentares é de 17%²².

O paciente que tem TAB e abuso de substâncias apresenta características especiais, como maior taxa de estados mistos, ciclagem rápida, recuperação mais lenta, mais hospitalizações, mais tentativas de suicídio e início mais precoce do transtorno²³⁻²⁶.

Em estudo que avaliou 288 pacientes com TAB I e II, observou-se que 42% dos indivíduos diagnosticados com TAB I e II também atingiram critério para transtorno de ansiedade comórbido, incluindo transtorno de pânico e

agorafobia (20%) e fobia social (16%)²². Pacientes com TAB e altos escores de ansiedade têm maior probabilidade de desenvolver comportamento suicida (44% vs. 19%), abuso de álcool (28% vs. 6%), ciclotimia (44% vs. 21%) e transtorno de ansiedade (56% vs. 25%)²⁷.

Angst *et al.*²⁸ reportaram que o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é significativamente comórbido com TAB I e II. Relativamente poucos estudos foram conduzidos nessa área. Vários estudos encontraram taxas de TAB variando entre 2,7% e 17,7% nos pacientes com TOC²⁹⁻³¹.

Na área de transtornos alimentares, em estudo com 61 adultos com TAB, aproximadamente 13% dos pacientes preencheram critério para transtorno do comer compulsivo³². Em estudo de coorte, indivíduos com hipomania e aqueles com hipomania breve recorrente apresentaram taxas de prevalência ao longo da vida de comer compulsivo mais altas (12,8% e 22,2%, respectivamente) comparadas às dos controles (4,6%)³³. No estudo da Stanley Foundation com 288 portadores de TAB I e II, a comorbidade ao longo da vida foi estimada em 5% para TAB I e 12% para TAB II²². O diagnóstico de TAB foi antecedente ao de transtorno alimentar em 13%³⁴.

O TAB na infância é frequentemente comórbido, com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtorno de conduta. As taxas variam de 60% a 90% nos estudos pediátricos³⁵. Num estudo com 104 pacientes pediátricos, 60% alcançaram critério para transtorno de humor³⁶. A população de crianças e adolescentes pode apresentar maior frequência de estados mistos, tendência ao suicídio e características depressivas, mas menos psicoses, transtorno de pensamento ou abuso de substâncias³⁷.

Já nas populações geriátricas em geral, os pacientes com TAB têm maior sensibilidade à medicação e efeitos adversos, além de grande heterogeneidade nas características da mania, maiores taxas de disfunção cognitiva e demência e maior frequência de quadros disfóricos e psicose³⁸.

Os transtornos de personalidade (TP) podem complicar o diagnóstico e o curso da doença para o paciente com TAB. A taxa de comorbidade em pacientes com TAB pode ser tão alta quanto 65% em alguns estudos e eles apresentam sintomas residuais mais graves, mesmo durante a remissão¹⁹.

Comorbidades físicas

As comorbidades físicas desses pacientes também são muito comuns.

A migrânea em pacientes com TAB é mais frequente que na população geral. Os indivíduos com mania têm prevalência de 4,7%, e nos pacientes com TAB II a prevalência é de 3,9%. A razão de chances (*odds ratio*) para mania é de 5,9 e para TAB II é de 4,7³⁹.

Associações entre depressão e hipotireoidismo e entre mania e hipertireoidismo são bem descritas na

literatura⁴⁰. Em estudo de coorte prospectivo, observou-se que pacientes hospitalizados com hipotireoidismo apresentam alto risco de reinternações com depressão ou TAB⁴⁰. O hipotireoidismo subclínico latente parece poder acelerar a ciclagem⁴¹. A média de concentração de TSH encontra-se significativamente maior e a média de concentração de T4 livre, significativamente menor em indivíduos com mania mista, em comparação com os indivíduos com mania pura⁴².

Obesidade e sobrepeso são altamente prevalentes em pacientes com TAB, e ambos estão relacionados a desfechos psiquiátricos e físicos adversos^{43,44}. Apetite e atividade física são afetados por episódios de mania e depressão, por isso o número de episódios da doença e o número de anos desde o início da doença podem ser importantes na prevalência de sobrepeso e obesidade de indivíduos com TAB⁴⁵. De acordo com um estudo de corte transversal realizado por Elmslie *et al.*, a prevalência de sobrepeso em mulheres com TAB é 1,5 vez maior em relação aos controles, e a prevalência de obesidade é 1,8 vez maior. No sexo masculino, a obesidade, mas não o sobrepeso, é mais comum que nos controles⁴⁶. Estudo de revisão concluiu que pacientes com TAB podem demonstrar taxas aumentadas de obesidade abdominal, apresentando, assim, maior risco de doença cardiovascular e diabetes⁴⁷. A farmacoterapia tem impacto importante nesses indivíduos, especialmente nos que são tratados com antipsicóticos e estabilizadores de humor.

Em estudo realizado com 171 pacientes que se inscreveram no Bipolar Disorder Center da Pensilvânia, entre os anos de 2003 e 2004, os autores observaram que 39% apresentavam hipertensão, 30% eram portadores de síndrome metabólica de acordo com o critério do NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults), 49% tinham obesidade abdominal, 41% manifestavam hipertrigliceridemia e 23% tinham HDL baixo⁴⁸. Nesse mesmo estudo observou-se que pacientes com síndrome metabólica tinham maior probabilidade de reportar história de tentativa de suicídio.

Em outro estudo recente, em que dados demográficos, físicos e psiquiátricos de 25.339 pacientes com TAB e de 113.698 controles foram extraídos do Danish Psychiatric Central Research Register, do Danish National Patient Registry, do Danish Civil Registration System e do Danish Causes of Death Registry, verificou-se que a hipertensão em portadores de TAB apresentava razão da taxa de incidência (RTI) de 1,27⁴⁹.

Cassidy *et al.*⁵⁰ reportaram que a prevalência de *diabetes mellitus* (DM) nos pacientes com TAB hospitalizados era aproximadamente três vezes a da média populacional. Além de a DM estar associada a altos índices de morbidade e mortalidade com conseqüências graves, tais como hiperglicemia associada a cetoacidose diabética e síndrome hiperosmolar não-cetônica e a

longo prazo a cegueira, doença cardiovascular, nefropatias, amputação de membros, prejuízo cognitivo e neuropatias autonômicas^{51,52}, a DM também tem implicações clínicas no curso do TAB. Os portadores de TAB com DM apresentam um curso do TAB mais grave e desfechos piores⁵³.

Várias publicações associaram antipsicóticos atípicos a diabetes emergente do tratamento; entre eles, os mais freqüentemente associados são a clozapina e a olanzapina⁵⁴.

Fatores de risco cardíacos em pacientes com transtorno afetivo bipolar

Como visto anteriormente, os pacientes com TAB apresentam vários fatores de risco cardíacos, acarretando maior mortalidade por doenças cardiovasculares que a população em geral⁵⁵.

De acordo com um artigo de revisão publicado por Newcomer⁵⁶, há crescente número de evidências de que os pacientes com transtorno bipolar e esquizofrenia apresentem prevalência aumentada de fatores de risco modificáveis, oferecendo, assim, uma explicação para a aumentada mortalidade cardiovascular nessa população e também uma oportunidade de prevenção.

Pacientes com TAB também têm risco aumentado de infecções virais crônicas, das quais as mais graves são as doenças associadas ao vírus de imunodeficiência humano (HIV) e ao vírus da hepatite C (HCV). A prevalência da hepatite C é mais comum no grupo com TAB que na população geral, como foi observado em estudo feito no Veteran Affairs de Pittsburgh (5,9% *vs.* 1,1%, respectivamente; $p < 0,0001$)⁵⁷. A prevalência da infecção por HIV também foi mais comum no grupo com TAB que na população geral, como se observou no mesmo estudo (0,8% *vs.* 0,5%, respectivamente; $p < 0,0066$).

Segundo Perretta *et al.*⁵⁸, os traços de comportamento de risco impulsivo pré-mórbido associado aos temperamentos ciclotímicos e hipertímicos podem ter importante papel no uso de agulhas compartilhadas e de sexo desprotegido, causando infecção.

Qualidade de vida, utilização de recursos de saúde e custos envolvidos

Levando em consideração os dados expostos, não é difícil concluir que a qualidade de vida desses pacientes sofra grande impacto. Os pacientes com TAB têm escore significativamente mais baixo na SF-36, quando comparados com a população geral⁵⁹. Segundo Vojta *et al.*⁶⁰, a mania e a hipomania parecem ser síndromes caracterizadas por sensação de bem-estar e qualidade de vida reduzidas, em vez de aumentadas. Além disso, os sintomas depressivos parecem ser o determinante primário de qualidade de vida no TAB, embora outros fatores possam estar associados à depressão e à qualidade de vida reduzida no TAB. Tal achado também foi

encontrado por Calabrese *et al.*⁶¹, que verificaram que os sintomas depressivos eram mais frequentes que os maníacos e causaram maior distúrbio de funcionamento social, familiar e ocupacional. Esse fato também foi averiguado em estudo recente do STEP-BD, no qual os sintomas depressivos foram importante fator preditivo de pior qualidade de vida⁶².

O impacto do TAB no funcionamento social, ocupacional e familiar também foi examinado em nosso meio, em trabalho realizado por Moreno e Andrade⁴, no qual foi possível observar que o número de separações, divórcios, problemas acadêmicos e ocupacionais, acidentes e outras doenças clínicas são mais comuns entre os indivíduos acometidos da doença. A consequência de tal fato é que indivíduos com TAB tipo 1 procuram duas vezes mais serviços médicos gerais no atendimento primário por qualquer razão, e cinco vezes mais serviços mentais que os controles.

Em estudo realizado por Bryant-Comstock *et al.*⁶³, os autores verificaram que pacientes com TAB utilizaram 3 a 4 vezes os recursos de atendimento à saúde, em comparação com o grupo de indivíduos sem a doença, durante o período de um ano (US\$ 7.663 *vs.* US\$ 1.962). Hospitalizações foram responsáveis pela grande diferença entre os grupos, tendo sido o recurso mais caro (US\$ 2.779 *vs.* US\$ 398). Pacientes com depressão bipolar tiveram os custos mais altos de atendimento à saúde.

Em outro estudo realizado por Begley *et al.*⁶⁴, o custo ao longo da vida de indivíduos com TAB em 1998 foi estimado em 24 bilhões de dólares. A média do custo por caso variou de US\$ 11.720 para indivíduos com um único episódio maníaco a US\$ 624.785 para indivíduos não responsivos ou em estado crônico. A maior parte dos custos diretos resultou de gastos médicos excessivos (49%), seguido por custos de cuidados de saúde mental (46%) e custos de tratamento de álcool e drogas (5%).

Dados computadorizados de prescrições e diagnósticos de pacientes ambulatoriais e hospitalizados de um grande plano de saúde nos Estados Unidos foram utilizados para identificar pacientes que recebiam tratamento para ciclotimia, TAB ou transtorno esquizoafetivo. Três grupos selecionados foram pareados por idade e sexo e comparados, consistindo em pacientes gerais ambulatoriais, pacientes tratados para depressão e pacientes tratados para diabetes. A utilização de serviços de saúde e custos para os quatro grupos foi avaliada por um período de 6 meses. A média total de custos para os pacientes com TAB foi significativamente maior que em qualquer outro grupo (média \pm DP: US\$ 3.416 \pm US\$ 6.862). Cuidados de saúde mental especializados e serviços de abuso de substâncias contribuíram para 45% do total de custos no TAB (média \pm DP: US\$ 1.566 \pm US\$ 3.243), em comparação com 10% no grupo de pacientes com depressão. Entre os pacientes com TAB, 5% tiveram aproximadamente 40% dos custos de serviços especializados de saúde mental e de abuso de substâncias, 90% dos custos de hospitalização especializada em saúde mental e abuso de substâncias e

95% dos custos pagos pelo próprio paciente relacionados à hospitalização⁶⁵.

Além de toda a problemática descrita, indivíduos com TAB não aderem ao tratamento. A característica do TAB com *insight* pobre, por exemplo, pode reforçar o impacto da falta de adesão, com taxas de 20% a 60%⁶⁶⁻⁶⁹.

Mais de um terço da população com TAB abandona sua medicação duas ou mais vezes, sem consultar seu psiquiatra, e um em cada dez pacientes com TAB considera parar a medicação alguma vez na sua vida⁶⁷.

Além disso, pelo menos um terço dos pacientes com TAB falham em tomar mais de 70% da medicação prescrita⁶⁸. A baixa adesão pode ser a principal causa de recaídas nesses pacientes.

Svarstad *et al.*⁷⁰ reportaram que 33% dos indivíduos com TAB foram usuários irregulares de medicação. As taxas de hospitalização foram de 73% para os que foram usuários irregulares, comparados com 31% para os regulares. A média de duração de hospitalização foi mais longa (37 dias) para os usuários irregulares e de 4 dias para os regulares, acarretando diferenças significativas nos custos hospitalares de US\$ 9.701 nos usuários irregulares, comparados com US\$ 1.657 nos regulares.

Além disso, como comentado, o erro e a demora em se fazer o diagnóstico acabam trazendo consequências econômicas importantes. Em estudo realizado por Birnbaum *et al.*⁷, observou-se que, dos 9.009 pacientes tratados para depressão com antidepressivos, havia 8.393 pacientes que não eram bipolares (93,1%), 293 pacientes com TAB (3,3%) e 333 pacientes não reconhecidos como bipolares (3,7%). Pacientes que não eram reconhecidos como bipolares incorreram em custos médios mensais significativamente maiores (US\$ 1.179) ($p < 0,05$) nos 12 meses após início do tratamento com antidepressivo, comparados com pacientes reconhecidos como bipolares (US\$ 801) e pacientes não bipolares (US\$ 585). Os custos indiretos mensais foram significativamente maiores nos pacientes não reconhecidos como bipolares (US\$ 570) ($p < 0,05$) e reconhecidos como bipolares (US\$ 514), comparados aos não bipolares, nos 12 meses seguintes ao início do antidepressivo.

As comorbidades físicas e mentais apresentadas anteriormente também são responsáveis pela grande utilização de recursos de altos custos dos pacientes com TAB. Os custos para uma coorte de pacientes com TAB foram significativamente maiores quando comparados aos de pacientes não bipolares para 6 das 17 categorias diagnósticas importantes avaliadas no estudo⁷¹.

Pacientes bipolares com diabetes têm custos médicos médios mais altos quando comparados aos que não têm diabetes (US\$ 7.956 *vs.* US\$ 3.553), portanto, o cuidado ao se optar por tratamentos efetivos que não aumentem o risco de diabetes é fundamental para a contenção dos custos⁷².

Além de todos os custos diretos apresentados, os custos indiretos, apesar de avaliação mais difícil, devem também ser considerados. São projetados em 44% dos

custos totais ao longo da vida⁷³. Wyatt e Henter⁷⁴ mostraram uma perda em salários da monta de US\$ 12.230 milhões (32,5% de custos indiretos). Clark⁷⁵ estimou gastos de US\$ 9.703 em suporte anual do cuidador na família e de US\$ 13.891 em serviços profissionais de cuidadores. E o suicídio parece ser responsável por perda de rendimentos futuros de 6,2% a 20,8%^{74,76}.

Discussão

O atraso e o erro no diagnóstico do TAB contribuem para o aumento dos custos e carga da doença. Evidências mostram que a prevalência de TAB é maior do que se pensava, graças ao maior registro de casos leves. Alta taxa de comorbidades, tentativas de suicídio e busca de serviços médicos mostra, entretanto, que esses casos contribuem consideravelmente para os custos sociais do TAB.

Os indivíduos com TAB apresentam mais fatores de risco cardiovascular e, conseqüentemente, maior risco de morte por evento cardíaco. Esses fatores devem ser pesados pelos clínicos em suas decisões terapêuticas, evitando tratamentos que podem piorar fatores de risco modificáveis, como a obesidade.

A escassez de estudos farmacoeconômicos, conduzidos tanto em nosso meio como internacionalmente, dificulta uma revisão sistemática sobre os custos da doença, por isso o objetivo desta revisão é despertar maior interesse por esse importante tópico e, ao mesmo tempo, oferecer dados de importância prática tanto para clínicos como para gestores.

Comentários finais

O TAB é uma das grandes causas de incapacidade, tanto para homens como para mulheres, mundialmente. Os indivíduos com TAB apresentam maior risco de suicídio, alta prevalência de comorbidades mentais e físicas e maior presença de fatores de risco cardiovascular. As comorbidades, o risco de suicídio, o prejuízo social/profissional e a baixa adesão ao tratamento contribuem para a alta carga e os custos associados à doença. O TAB está associado a altas taxas de recorrência e recaída; por isso, a informação de condições gerais médicas pode ajudar os médicos a ajustarem suas estratégias de tratamento, considerando cuidadosamente todos os fatores de carga e custos associados, fatores estes que devem ser considerados também pelos profissionais que trabalham com gestão de saúde, tanto no setor privado quanto no público.

Referências

- Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, et al. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:934-41.
- Bourdon KH, Rae DS, Locke BZ, Narrow WE, Regier DA. Estimating the prevalence of mental disorders in U.S. adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public Health Rep*. 1992;107:663-8.
- Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:53-9.
- Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the Sao Paulo ECA study. *J Affect Disord*. 2005;87:231-41.
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-42.
- Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:161-74.
- Birnbaum HG, Shi L, Dial E, Oster EF, Greenberg PE, Mallett DA. Economic consequences of not recognizing bipolar disorder patients: a cross-sectional descriptive analysis. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1201-9.
- Matza LS, Rajagopalan KS, Thompson CL, de Lissovoy G. Misdiagnosed patients with bipolar disorder: comorbidities, treatment patterns, and direct treatment costs. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1432-40.
- Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1635-40.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press; 1990.
- Keck Jr PE, McElroy SL, Arnold LM. Bipolar disorder. *Med Clin North Am*. 2001;85:645-61.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:530-7.
- Goldberg JF, Harrow M. Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10-year prospective follow-up. *J Affect Disord*. 2004;81:123-31.
- Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry*. 2004;56:560-9.
- Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C, Sanchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry*. 2006;189:254-9.
- Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:3-8.
- Hirschfeld RM. Bipolar depression: the real challenge. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:83-8.
- Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, et al. Impact of bipolar disorder on a US community sample. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:425-32.
- Hirschfeld RM, Vornik LA. Bipolar disorder—costs and comorbidity. *Am J Manag Care*. 2005;11:85-90.
- Evans DL. Bipolar disorder: diagnostic challenges and treatment considerations. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:26-31.
- Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes TM, Keck Jr PE, et al. An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). *Bipolar Disord*. 2003;5:310-9.
- McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck Jr PE, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:420-6.
- Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ, et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA*. 1986;255:3138-42.
- Brady KT, Sonne SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:19-24.
- Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord*. 2003;5:58-61.
- Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000;2:269-80.

27. Young LT, Cooke RG, Robb JC, Levitt AJ, Joffe RT. Anxious and non-anxious bipolar disorder. *J Affect Disord*. 1993;29:49-52.
28. Angst J, Gamma A, Endrass J, Hantouche E, Goodwin R, Ajdacic V, et al. Obsessive-compulsive syndromes and disorders: significance of comorbidity with bipolar and anxiety syndromes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;55:65-71.
29. Kolada JL, Bland RC, Newman SC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. *Obsessive-compulsive disorder*. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;376(Suppl):24-35.
30. Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravagli S, Kunovac JL, Akiskal HS. Obsessive-compulsive disorder. Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *Br J Psychiatry*. 1996;169:101-7.
31. Perugi G, Akiskal HS, Pfanner C, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, et al. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*. 1997;46:15-23.
32. Kruger S, Shugar G, Cooke RG. Comorbidity of binge eating disorder and the partial binge eating syndrome with bipolar disorder. *Int J Eat Disord*. 1996;19:45-52.
33. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*. 1998;50:143-51.
34. Strakowski SM, Keck Jr PE, McElroy SL, Lonczak HS, West SA. Chronology of comorbid and principal syndromes in first-episode psychosis. *Compr Psychiatry*. 1995;36:106-12.
35. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Wozniak J. Pediatric mania: a developmental subtype of bipolar disorder? *Biol Psychiatry*. 2000;48:458-66.
36. Dilsaver SC, Henderson-Fuller S, Akiskal HS. Occult mood disorders in 104 consecutively presenting children referred for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a community mental health clinic. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1170-6.
37. McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Keck Jr PE, McConville BJ. Phenomenology of adolescent and adult mania in hospitalized patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154:44-9.
38. Young RC, Klerman GL. Mania in late life: focus on age at onset. *Am J Psychiatry*. 1992;149:867-76.
39. Merikangas KR, Merikangas JR, Angst J. Headache syndromes and psychiatric disorders: association and familial transmission. *J Psychiatr Res*. 1993;27:197-210.
40. Thomsen AF, Kvist, TK, Andersen PK, Kessing LV. Increased risk of developing affective disorder in patients with hypothyroidism: a register-based study. *Thyroid* 2005;15:700-7.
41. Papadimitriou GN, Calabrese JR, Dikeos DG, Christodoulou GN. Rapid cycling bipolar disorder: biology and pathogenesis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8:281-92.
42. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Thyroid function in mixed and pure manic episodes. *Bipolar Disord*. 2002;4:393-7.
43. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):112-7.
44. Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Mallinger AG, Swartz HA, Buysse DJ, et al. Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:528-33.
45. Cassidy WL, Flanagan NB, Spellman M, Cohen ME. Clinical observations in manic-depressive disease; a quantitative study of one hundred manic-depressive patients and fifty medically sick controls. *J Am Med Assoc*. 1957;164:1535-46.
46. Elmslie JL, Silverstone JT, Mann JI, Williams SM, Romans SE. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2002;61:179-84.
47. McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S, Nelson EB, Keck PE, Nemeroff CB. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:634-51.
48. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005;7:424-30.
49. Johannessen L, Strudsholm U, Foldager L, Munk-Jorgensen P. Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia. *J Affect Disord*. 2006;95:13-7.
50. Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1417-20.
51. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27:5-10.
52. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry*. 2003;54:317-29.
53. Ruzickova M, Slaney C, Garnham J, Alda M. Clinical features of bipolar disorder with and without comorbid diabetes mellitus. *Can J Psychiatry*. 2003;48:458-61.
54. McLaren KD, Marangell LB. Special considerations in the treatment of patients with bipolar disorder and medical co-morbidities. *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2004;3:7.
55. Sharma R, Markar HR. Mortality in affective disorder. *J Affect Disord*. 1994;31:91-6.
56. Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:25-30.
57. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I, et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004;6:368-73.
58. Perretta P, Akiskal HS, Nisita C, Lorenzetti C, Zaccagnini E, Della Santa M, et al. The high prevalence of bipolar II and associated cyclothymic and hyperthymic temperaments in HIV-patients. *J Affect Disord*. 1998;50:215-24.
59. Arnold LM, Witzeman KA, Swank ML, McElroy SL, Keck Jr PE. 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*. 2000;57:235-9.
60. Vojta C, Kinosian B, Glick H, Altshuler L, Bauer MS. Self-reported quality of life across mood states in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2001;42:190-5.
61. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Frye MA, Reed ML. Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. community-based sample. *J Clin Psychiatry*. 2004;5:1499-504.
62. Zhang H, Wisniewski SR, Bauer MS, Sachs GS, Thase ME. Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) Investigators. 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*. 2006;47:161-8.
63. Bryant-Comstock L, Stender M, Devercelli G. Health care utilization and costs among privately insured patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2002;4:398-405.
64. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB, et al. The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics*. 2001;19:483-95.
65. Simon GE, Unutzer J. Health care utilization and costs among patients treated for bipolar disorder in an insured population. *Psychiatr Serv*. 1999;50:1303-8.
66. Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Stanton SP, Kizer DL, Balistreri TM, et al. Factors associated with pharmacologic noncompliance in patients with mania. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:292-7.
67. Jamison KR, Gerner RH, Goodwin FK. Patient and physician attitudes toward lithium: relationship to compliance. *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36:866-9.
68. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:549-55.
69. Scott J, Pope M. Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:384-90.
70. Svarstad BL, Shireman TI, Sweeney JK. Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs. *Psychiatr Serv*. 2001;52:805-11.
71. Rajagopalan K, Kleinman NL, Brook RA, Gardner HH, Brizee TJ, Smeeding JE. Costs of physical and mental comorbidities among employees: a comparison of those with and without bipolar disorder. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:443-52.
72. Harley CR, Li H, L'Italien G, Hirschfeld RM, Walker AM, Carson W. Comparison of costs between patients with and without comorbid diabetes in a bipolar disorder population poster presented at ISPOR 9th Annual Meeting, Arlington, VA, May 16-19, 2004.
73. Bryant-Comstock L, Stender M, Devercelli G. Health care utilization and costs among privately insured patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2002;4:398-405.
74. Wyatt RJ, Henter I. An economic evaluation of manic-depressive illness -1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1995;30:213-9.
75. Clark RE. Family costs associated with severe mental illness and substance use. *Hosp Community Psychiatry*. 1994;45:808-13.
76. Das Gupta R, Guest JF. Annual cost of bipolar disorder to UK society. *Br J Psychiatry*. 2002;180:227-33.