

# Comorbidades médicas em pacientes ambulatoriais com transtorno do humor bipolar tipo I

General medical comorbidities in Brazilian outpatients with bipolar disorder type I

CAMILA LUZIA ROGANTI LEITE MOREIRA<sup>1</sup>, ELISA BRIETZKE<sup>1</sup>, BENY LAFER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN), Instituto de Psiquiatria, Universidade de São Paulo (USP), Brasil.

Recebido: 25/2/2011 – Aceito: 5/8/2011

## Resumo

**Contexto:** O transtorno do humor bipolar (THB) está associado a altas taxas de comorbidades médicas gerais (CMGs) e fatores de risco para problemas médicos, porém há escassos relatos sobre a prevalência dessas condições em brasileiros com THB. **Objetivo:** Descrever a prevalência de CMGs em uma amostra de pacientes com THB tipo I. **Métodos:** Dados clínicos de 195 pacientes com THB tipo I foram revisados para identificação de CMGs. Pacientes com e sem CMGs foram comparados usando o teste não paramétrico Mann-Whitney e o teste qui-quadrado. **Resultados:** Sessenta e três por cento dos pacientes relataram pelo menos uma comorbidade médica. As condições mais prevalentes foram: enxaqueca (31,8%), hipotireoidismo (24,1%), hipertensão (11,3%), traumatismo craniano (10,3%), asma (9,7%), epilepsia (8,2%), diabetes (5,1%), acidente vascular cerebral (2,1%) e hipertireoidismo (1%). Idade e duração da doença foram positivamente associadas à presença de CMGs ( $p < 0,001$ ). **Conclusão:** Em concordância com relatos prévios, a maioria dos pacientes apresentou pelo menos uma doença médica. A principal limitação deste estudo reside no fato de o diagnóstico de CMGs ter sido baseado no autorrelato. Há escassos estudos visando à identificação de comorbidades médicas na população brasileira com THB e este estudo pode contribuir para melhor vigilância diagnóstica, avaliação, tratamento e diminuição da sobrecarga associada ao THB.

Moreira CLRL, et al. / *Rev Psiquiátr Clin*. 2011;38(6):227-30

**Palavras-chave:** Transtorno bipolar, comorbidades médicas, enxaqueca.

## Abstract

**Background:** Bipolar disorder (BD) has been associated with high rates of general medical comorbidities (GMC) and medical risk factors. There have been scarce reports about this prevalence in Brazilian subjects with BD. **Objective:** Describe the prevalence of GMC in a sample of BD type I patients. **Methods:** Clinical records of 195 patients with BD type I were reviewed for identification of GMC. Patients with and without GMC were compared using the Mann-Whitney nonparametric test and the chi-Square test. **Results:** Sixty-three percent of patients had at least one medical comorbidity. The most prevalent conditions were: migraine (31.8%), hypothyroidism (24.1%), hypertension (11.3%), traumatic brain injuries (10.3%), asthma (9.7%), epilepsy (8.2%), diabetes (5.1%), stroke (2.1%) and hyperthyroidism (1%). Age and duration of illness were positively associated with the presence of GMC ( $p < 0.001$ ). **Discussion:** In our study, in accordance with previous reports, the majority of patients presented at least one general medical disorder. The principal limitation of this study is the fact that diagnose of GMC was made based on self-report. There are scarce studies addressing GMC in the Brazilian population with BD and this report can contribute to improve diagnostic vigilance, assessment, treatment planning and decrease the burden associated with BD.

Moreira CLRL, et al. / *Rev Psiquiátr Clin*. 2011;38(6):227-30

**Keywords:** Bipolar disorder, general medical comorbidity, migraine.

## Introdução

O transtorno do humor bipolar (THB) é uma doença psiquiátrica crônica e recorrente, com taxa de prevalência estimada entre 3% e 6% na população geral<sup>1</sup>. É caracterizado pela presença de episódios de humor e períodos de eutímia<sup>2</sup> e está associado a prejuízo funcional<sup>3,4</sup>, maiores taxas de mortalidade e significativos custos de saúde<sup>3</sup>. Comorbidades, alto risco de suicídio, prejuízos social e profissional e baixa adesão ao tratamento aumentam a carga e o custo da doença e pioram o seu prognóstico<sup>5</sup>.

A presença de transtornos psiquiátricos adicionais é regra e não exceção para o THB. Dados da *Stanley Foundation Bipolar Network* indicam que 65% dos pacientes com THB também apresentam pelo menos outro transtorno do eixo I e aproximadamente um quarto desses pacientes tem três ou mais diagnósticos<sup>6</sup>. Além das doenças psiquiátricas, pacientes com THB apresentam índices elevados de determinadas comorbidades médicas gerais (CMGs). Comparados à população geral, pacientes bipolares apresentam prevalência aproximadamente três vezes maior de diabetes melito (9,9% versus 3,4%)<sup>7</sup>,

mais que o dobro de enxaqueca (24,8% versus 10,3%)<sup>8</sup> e risco relativo de morte por doenças cardiovasculares 3,0<sup>1</sup>. Nos Estados Unidos e no Canadá, a prevalência ao longo da vida de pelo menos uma doença médica varia de 7,2% a 64,3%<sup>8-12</sup>.

Essa morbidade excessiva tem sido associada aos efeitos adversos das medicações utilizadas no tratamento do THB e também aos padrões de estilo de vida, como ocorre nos casos de obesidade, diabetes e hipotireoidismo<sup>7,13,14</sup>. Porém, na maioria dos casos a etiologia da comorbidade não é totalmente compreendida, não é claro se a doença médica é realmente uma comorbidade, uma consequência do tratamento ou uma combinação de ambos<sup>15</sup>.

Fatores de risco e CMGs afetam o curso e a gravidade do THB, assim como o seu tratamento<sup>2,16,17</sup>, com impacto significativo na qualidade de vida, na procura por serviços médicos e psiquiátricos, na mortalidade<sup>10</sup> e no funcionamento geral<sup>18</sup>.

Indivíduos portadores de THB podem particularmente estar em risco para obesidade, um forte preditor de importantes problemas médicos, incluindo hipertensão, doença cardiovascular e diabetes

melito, e a prevalência dessas condições tem sido estimada entre 8,3%-49%<sup>13,16,17,19-23</sup>. Bipolares obesos apresentam, ao longo da vida, maior número de episódios depressivos e maníacos, os quais são mais graves e de difícil tratamento<sup>16</sup>, e estão mais propensos a tentativas de suicídio<sup>17</sup>.

Um estudo transversal encontrou que a presença de uma doença médica crônica está associada a menor sucesso no trabalho, maior dependência de terceiros para assistência, maior número de hospitalizações e consultas psiquiátricas em pacientes com THB<sup>8</sup>. Além disso, outro estudo mostrou que CMGs estão relacionadas a pior qualidade de vida, especialmente no domínio físico<sup>9</sup>.

Embora muitos estudos tenham mostrado elevada prevalência de CMGs em THB, existem escassos relatos sobre a prevalência dessas condições em pacientes brasileiros com THB. O objetivo do nosso estudo é avaliar a prevalência de CMGs em uma amostra brasileira de pacientes ambulatoriais com THB.

## Métodos

Este estudo foi realizado no Programa de Transtorno Bipolar do Instituto de Psiquiatria da Universidade de São Paulo, foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto e o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os sujeitos que participaram da pesquisa. Cento e noventa e cinco pacientes ambulatoriais com THB do tipo I (idade  $\geq$  18 anos) foram avaliados. Todos os sujeitos foram diagnosticados de acordo com os critérios do DSM-IV, utilizando o *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID-P). Os dados socio-demográficos e clínicos foram revisados e as CMGs foram avaliadas por meio de um questionário de autorrelato administrado durante a entrevista de admissão do paciente. Nesse questionário eram pesquisados epilepsia, história de traumatismo craniano, enxaqueca, asma, diabetes, hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipertensão e acidente vascular cerebral. De acordo com os dados, a amostra foi dividida em dois grupos: sujeitos com pelo menos uma CMG e sujeitos sem comorbidades.

A análise estatística foi realizada por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 14 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). As variáveis idade, número de episódios maníacos, depressivos, mistos e total, número de hospitalizações, número de tentativas de suicídio e duração da doença foram comparadas entre os grupos por meio do teste não paramétrico Mann-Whitney. Também foram comparadas as variáveis gênero, estado civil e etnia utilizando o teste qui-quadrado. O nível de significância estatística foi estabelecido em  $\alpha = 0,05$ .

## Resultados

As características sociodemográficas e clínicas da amostra estão na tabela 1. A média de idade da amostra total foi de 39,2 anos (desvio-padrão = 10,9), com predominância do sexo feminino (69,7%) e 42,6% de casados. O grupo étnico mais frequente foi o caucasóide (75,4%), seguido por negros, pardos/mulatos (22,5%), asiáticos (1,5%) e outros (0,5%). A mediana do número total de episódios foi 7 (intervalo interquartil = 9), e a média da duração da doença foi de 16,4 anos (desvio-padrão = 10,7). Aproximadamente, 69% dos sujeitos relataram ter pelo menos uma CMG, e as doenças mais prevalentes foram: enxaqueca (31,8%), hipotireoidismo (24,1%), hipertensão (11,3%), história de traumatismo craniano (10,3%), asma (9,7%), epilepsia (8,2%), diabetes (5,1%), acidente vascular cerebral (2,1%) e hipertireoidismo (1,0%) (Tabela 2). Vinte e três por cento da amostra relataram ter duas CMGs e 4,1% relataram ter três ou mais CMGs. Idade e duração da doença foram positivamente associadas à presença de CMG ( $p < 0,001$ ). Não se encontrou relação entre presença de CMGs e gênero, estado civil, etnia, número de episódios (maníacos, depressivos, mistos e total), número de hospitalizações e número de tentativas de suicídio. Com a finalidade de corrigir possíveis vieses na avaliação retrospectiva do número de episódios, dividiu-se a amostra de acordo com a mediana do número total de episódios (menor que sete e maior ou igual a sete episódios) e não se encontrou diferença na presença de CMGs entre os dois grupos.

**Tabela 1.** Características clínicas e demográficas dos sujeitos

Variáveis	
Idade em anos, média (DP)	39,2 (10,9)
Gênero (feminino)	69,7%
Estado civil	
Casados	42,6%
Solteiros	39,5%
Separados, divorciados ou viúvos	17,9%
Etnia	
Caucasóides	75,4%
Negros, pardos/mulatos	22,5%
Asiáticos	1,5%
Outros	0,5%
Número total de episódios, mediana (II)*	7 (9)
Número de episódios de mania, mediana (II)	3 (3)
Número de episódios de depressão, mediana (II)	3 (5)
Número de episódios mistos, mediana (II)	0 (0)
Número de hospitalizações, mediana (II)	1 (2)
Número de tentativas de suicídio, mediana (II)	0 (2)
Duração da doença em anos, média (DV)	16,4 (10,7)

\* Número superestimado (alguns sujeitos reportaram um número de episódios "muito numeroso para contar").

II: intervalo interquartil.

**Tabela 2.** Prevalência de CMGs em sujeitos com THB (n = 195)

Comorbidades médicas gerais	N	%
Enxaqueca	62	31,8
Hipotireoidismo	47	24,1
Hipertensão arterial sistêmica	22	11,3
História de traumatismo craniano	20	10,3
Asma	19	9,7
Epilepsia	16	8,2
Diabetes	10	5,1
Acidente vascular cerebral	4	2,1
Hipertireoidismo	2	1,0

## Discussão

Nossos achados são similares aos resultados de estudos em outras populações, apontando para uma alarmante elevada prevalência de CMGs em pacientes com THB. Em concordância com estudos prévios, a maioria dos sujeitos estudados apresentou pelo menos uma doença médica concomitante. A duração da doença foi positivamente associada à presença de CMG ( $p < 0,001$ ), em conformidade com os resultados de Soreca *et al.*<sup>24</sup>, que descreveram importante sobrecarga relacionada à duração dessas doenças médicas.

Surpreendentemente, em nosso estudo, cerca de 32% dos pacientes ambulatoriais com THB relataram enxaqueca. Na literatura, existe uma associação bem estabelecida entre enxaqueca e depressão. Quanto à população bipolar, estudos mostram que a enxaqueca é mais frequente entre portadores de THB do tipo II que do tipo I<sup>25-28</sup>. Pesquisa sugere que a coocorrência dessas duas doenças esteja associada ao aumento do risco para comportamento suicida e comorbidade com transtornos ansiosos<sup>25</sup>. A enxaqueca está associada ao gênero feminino, sabendo-se que mulheres com THB estão mais propensas a sofrer de enxaqueca do que homens<sup>8,29,30</sup>. Portanto, é possível que a prevalência elevada de enxaqueca em nossa amostra seja produto da distribuição desigual do gênero (69,7% de mulheres). Além disso, o uso de instrumento de autorrelato para determinar a presença de enxaqueca pode ter contribuído para a superestimação da taxa de ocorrência dessa doença.

A segunda comorbidade médica mais prevalente foi hipotireoidismo (24,1%), que pode estar relacionado à própria doença ou às medicações utilizadas pelos pacientes<sup>31</sup>. Um estudo recente indicou que carbonato de lítio, carbamazepina e ácido valproico podem aumentar o risco para hipotireoidismo, especialmente se usados em combinação<sup>14</sup>. Em nossa amostra, 72,3% dos pacientes estavam em uso de pelo menos uma dessas três medicações no último ano, o que potencialmente pode explicar a alta prevalência dessa doença.

A excessiva mortalidade por doenças cardiovasculares (DCVs) em pacientes portadores de THB tem sido documentada em diversos estudos, e a hipertensão arterial sistêmica, um importante fator de risco para DCVs, é uma das doenças mais frequentes entre portadores de THB e contribui significativamente para o aumento dos custos do tratamento desse transtorno<sup>32-34</sup>. No presente estudo, 11,3% dos sujeitos relataram hipertensão arterial, embora estimativas prévias em outras amostras de portadores de THB sugiram prevalência de 15% a 39%<sup>17,33,35</sup>.

Uma das principais limitações do nosso estudo reside no fato de o diagnóstico de CMGs ter sido baseado em questionário de autorrelato. Além disso, não foi realizada avaliação criteriosa para confirmar o diagnóstico dessas doenças médicas.

Apesar das limitações, há escassos estudos direcionados à avaliação de CMGs na população brasileira com THB, e este estudo pode contribuir para melhorar a vigilância diagnóstica e as estratégias de tratamento nessa população.

Nossos resultados sugerem a necessidade de futuros estudos direcionados à avaliação do THB e suas comorbidades médicas, além do aperfeiçoamento da assistência, alcançando o melhor desfecho clínico possível mediante a integração entre a psiquiatria e os cuidados médicos gerais. Não menos importante é a necessidade de estudar e adotar estratégias preventivas para reduzir a alta prevalência e o impacto das CMGs nos portadores de THB.

Concluindo, pacientes brasileiros ambulatoriais com THB do tipo I apresentaram significativa frequência de CMGs e de fatores de risco para problemas médicos. Este estudo contribui para o conhecimento nessa área e nossos resultados sustentam a necessidade de futuros estudos visando à identificação da coocorrência dessas doenças por meio de avaliação sistematizada. Além disso, a assistência multiprofissional integrada e o desenvolvimento de diversas opções terapêuticas, como terapia em grupo<sup>36</sup>, vigilância diagnóstica e tratamento mais abrangente, devem ser testados a fim de identificar a importância e a efetividade dessas estratégias.

## Referências

- Goodwin FK, Jamison KR (ed.). Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2007. p. 162-75, 240-5.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> ed. Washington: American Psychiatry Press; 2000. p. 377-91.
- Bauer MS, Kirk G, Gavin C, Williford W. Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: a high-intensity follow-up study. *J Affect Disord*. 2001;65:231-41.
- Rea MM, Miklowitz DJ, Thompson MC, Goldstein MJ, Hwang S, Mintz J. Family-focused treatment versus individual treatment of bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*. 2003;71:482-92.
- Costa AMN. Transtorno afetivo bipolar – carga da doença e custos relacionados. *Rev Psiq Clín*. 2008;35:104-10.
- McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck 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.
- Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1417-20.
- McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, Wilkins K, Panjwani G, Bouffard B, et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatr Serv*. 2006;57:1140-4.
- Fenn HH, Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Williford WO, Kilbourne AM, et al. Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span. *J Affect Disord*. 2005;86:47-60.
- Carney CP, Jones LE. Medical comorbidity in women and men with bipolar disorders: a population-based controlled study. *Psychosom Med*. 2006;68:684-91.
- Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K, Krishnan KR. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:401-4.
- Perron BE, Howard MO, Nienhuis JK, Bauer MS, Woodward AT, Kilbourne AM. 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*. 2009;70:1407-15.
- McElroy SL, Frye MA, Suppes T, Dhavale D, Keck PE Jr, Leverich GS, et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:207-13.
- Gau CS, Chang CJ, Tsai FJ, Chao PE, Gau SS. Association between mood stabilizers and hypothyroidism in patients with bipolar disorders: a nested, matched case-control study. *Bipolar Disord*. 2010;12:253-63.
- Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005;67:1-8.
- 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;160:112-7.
- 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.
- Hajek T, Slaney C, Garnham J, Ruzickova M, Passmore M, Alda M. Clinical correlates of current level of functioning in primary care treated bipolar patients. *Bipolar Disord*. 2005;7:286-91.
- Van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2008;10:342-8.
- Kim B, Kim S, McIntyre RS, Park HJ, Kim SY, Joo YH. Correlates of metabolic abnormalities in bipolar I disorder at initiation of acute phase treatment. *Psychiatry Investig*. 2009;6:78-84.
- Sicras A, Rejas J, Navarro R, Serrat J, Blanca M. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a cross-sectional assessment of a Health Management Organization database. *Bipolar Disord*. 2008;10:607-16.
- Almeida KM, Macedo-Soares MB, Isller CK, Amaral JA, Caetano SC, Dias RS, et al. Obesity and metabolic syndrome in Brazilian patients with bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica*. 2009;2:84-8.
- Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller DD, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2008;20:131-7.
- Soreca I, Fagiolini A, Frank E, Houck PR, Thompson WK, Kupfer DJ. Relationship of general medical burden, duration of illness and age in patients with bipolar I disorder. *J Psychiatr Res*. 2008;42:956-61.
- Ortiz A, Cervantes P, Zlotnik G, Van de Velde C, Slaney C, Garnham J, et al. Cross-prevalence of migraine and bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010;12:397-403.
- Fasmer OB, Odegaard KJ. Clinical characteristics of patients with major affective disorders and comorbid migraine. *World J Biol Psychiatry*. 2001;2:149-55.
- Low NC, Du Fort GG, Cervantes P. Prevalence, clinical correlates, and treatment of migraine in bipolar disorder. *Headache*. 2003;43:940-9.
- Fasmer OB. The prevalence of migraine in patients with bipolar and unipolar affective disorders. *Cephalalgia*. 2001;21:894-9.
- Blehar MC, DePaulo JR Jr, Gershon ES, Reich T, Simpson SG, Nurnberger JI Jr. Women with bipolar disorder: findings from the NIMH Genetics Initiative sample. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34:239-43.
- Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, et al. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:425-32.
- Valle J, Ayuso-Gutierrez JL, Abril A, Ayuso-Mateos JL. Evaluation of thyroid function in lithium-naive bipolar patients. *Eur Psychiatry*. 1999;14:341-5.
- Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:844-50.

33. 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.
34. Guo JJ, Keck PE, Li H, Patel NC. Treatment costs related to bipolar disorder and comorbid conditions among Medicaid patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv.* 2007;58:1073-8.
35. Klumpers UM, Boom K, Janssen FM, Tullen JH, Loonen AJ. Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37:211-6.
36. Gomes BC, Lafer B. Psicoterapia em grupo de pacientes com transtorno afetivo bipolar. *Rev Psiq Clín.* 2007;34:84-9.