

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**INTERVENÇÃO PADRONIZADA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS) PARA
SUJEITOS COM TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR EM EPISÓDIO MISTO:
AVALIAÇÃO DE EFETIVIDADE E QUALIDADE DE VIDA**

Sandro René Pinto de Sousa Miguel

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck

Co-orientadoras: Dra. Ana Flávia da Silva Lima e Dra. Luciane Nascimento Cruz

Porto Alegre, janeiro de 2015.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**INTERVENÇÃO PADRONIZADA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS) PARA
SUJEITOS COM TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR EM EPISÓDIO MISTO:
AVALIAÇÃO DE EFETIVIDADE E QUALIDADE DE VIDA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Psiquiatria, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck
Co-orientadoras: Dra. Ana Flávia Barros da Silva Lima
Dra. Luciane Nascimento Cruz

Porto Alegre, janeiro de 2015.

Ficha Catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

Pinto de Sousa Miguel, Sandro René

Intervenção padronizada no sistema único de saúde (SUS) para sujeitos com transtorno de humor bipolar em episódio misto: avaliação de efetividade e qualidade de vida / Sandro René Pinto de Sousa Miguel. -- 2015.

111 f.

Orientador: Marcelo Pio de Almeida Fleck.

Coorientadoras: Ana Flávia Barros da Silva Lima, Luciane Nascimento Cruz.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Transtorno do Humor Bipolar. 2. Episódio misto. 3. Qualidade de vida. 4. Utilidade. 5. SUS. I. Pio de Almeida Fleck, Marcelo, orient. II. Barros da Silva Lima, Ana Flávia, coorient. III. Nascimento Cruz, Luciane, coorient. IV. Título

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo autor.

Dedico este trabalho a todos os portadores de transtornos mentais, em especial àqueles que participaram deste projeto, frequentemente invisíveis aos olhos da sociedade, quer por ignorância, quer por negligência.

"We can only see a short distance ahead,
but we can see plenty there that needs to be done."

Alan M. Turing
matemático, criptoanalista,
cientista da computação e filósofo,
Mind, 59 (1950) p. 460

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é resultado do esforço de muitas pessoas que participaram nas mais diversas fases de sua execução.

Agradeço ao meu orientador Marcelo, pela oportunidade de realizar mais esta etapa da minha formação acadêmica e, em especial, as minhas co-orientadoras Ana e Luciane. Ana, pela imensa dedicação ao trabalho, ao ensino e pelos inúmeros momentos de suporte e compreensão nas horas de dificuldade dentro e fora da pesquisa. Luciane, pelo exemplo e pela simplicidade de lidar com os mais variados problemas na execução e na análise do estudo. A ambas, agradeço pela amizade, que não é requisito ou obrigação de quem orienta, mas que claramente enriqueceu muito o meu período de mestrado.

Gostaria de agradecer à toda a equipe de supervisores e residentes do PROPESTH ao longo destes anos. Ao Jacques e à Mírian, que estiveram durante inúmeras tardes de sexta-feira tornando o ambiente do ambulatório um local gratificante e prazeroso de se trabalhar, além de suas contribuições e discussões sempre pertinentes em nossas reuniões semanais. E, ao coletivo de estudantes de medicina e psicologia que participaram do projeto, nas fundamentais coleta e tabulação de dados. Não esquecendo da Marina, peça indispensável, que com paciência conseguiu organizar um banco dados tão complexo.

Agradeço, também, aos meus colegas de IATS: Ângela, Angélica, Dória, Gabriel e Juliana, que mesmo não fazendo parte direta do projeto, estiveram presentes no convívio diário, além das muitas vezes em que me ajudaram com congressos, relatórios, e tantas outras ‘quebradas de galho’. À Patrícia, estatística do nosso grupo, que, com uma didática ímpar, permitiu que a análise dos resultados se tornasse realidade.

Aos meus pais, um enorme obrigado! Mesmo longe ou perto sempre estiveram presentes em todos os meus acertos e erros - com amor e apoio livres de julgamento. E, à minha irmã Désirée, minha melhor metade, por tornar a existência menos solitária.

Por fim, agradeço ao Rodrigo, sem o qual seria impossível ter realizado este trabalho. Pelo apoio incondicional, por tudo de objetivo na redação desta dissertação, mas sem dúvida, pelo subjetivo, pelo carinho e por seu afeto. Com certeza a minha vida é muito melhor por você fazer parte dela. Obrigado, meu amor.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS.....	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xii
1. APRESENTAÇÃO	xiv
2. INTRODUÇÃO	1
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	4
3.1 <i>THB - Episódio Misto</i>	4
3.1.1 Epidemiologia	4
3.1.2 Evolução histórica.....	5
3.1.3 Classificação diagnóstica	13
3.1.4 Tratamento	16
3.2 <i>Qualidade de Vida</i>	23
3.2.1 Conceito teórico	23
3.2.2 Instrumentos de medida	28
3.2.2.1 <i>Qualidade de vida geral</i>	28
3.2.2.2 <i>Qualidade de vida relacionada à saúde</i>	28
3.2.2.3 <i>Qualidade de vida relacionada a uma doença específica</i>	29
3.2.3 Utilidade.....	29
3.2.3.1 <i>Conceituação</i>	30
3.2.3.2 <i>Teoria da utilidade, valores e preferências</i>	30
3.2.3.3 <i>Métodos de medida de utilidade</i>	32
3.3 <i>Qualidade de Vida e THB</i>	33
4. OBJETIVOS	40
4.1 <i>Objetivos Gerais</i>	40
4.2 <i>Objetivos Específicos</i>	40
5. MÉTODOS.....	41
5.1 <i>Delineamento do estudo</i>	41
5.2 <i>Amostra</i>	41
5.3 <i>Critérios de inclusão</i>	41
5.4 <i>Critérios de exclusão</i>	41
5.5 <i>Instrumentos de avaliação</i>	42
5.6 <i>Descrição do estudo</i>	42

6. RESULTADOS.....	43
6.1 Artigo 1	43
6.2 Artigo 2	57
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
9. ANEXOS	78
9.1 Aspectos Éticos.....	78
9.1.1 Aprovação da Comissão de Ética.....	79
9.1.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	80
9.2 Escalas de Medida	82
9.2.1 Instrumentos de avaliação de qualidade de vida	82
9.2.1.1 WHOQOL-BREF	82
9.2.1.2 SF-36.....	86
9.2.2 Escalas de avaliação de sintomas – triagem.....	92
9.2.2.1 PHQ-9.....	92
9.2.2.2 HCL-32-BV	93
9.2.3 Escalas de avaliação de sintomas – seguimento.....	95
9.2.3.1 HRSD	95
9.2.3.2 YMRS.....	98
9.2.3.3 CGI.....	102
9.3 Manual de Pesquisa	103
9.4 Algoritmo THB – Episódio Misto.....	111

ABREVIATURAS E SIGLAS

APA	Associação Psiquiátrica Americana
BAP	Associação Britânica de Psicofarmacologia
CANMAT	Rede Canadense para Tratamentos de Humor e Ansiedade
CID	Classificação Internacional das Doenças
DMD	Doença Maníaco-Depressiva
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ECT	Eletroconvulsoterapia
EQ-5D	Questionário de 5 dimensões do EuroQOL
EuroQOL	Grupo Europeu de Qualidade de Vida
HRSD	Escala de depressão de Hamilton
IMAO	Inibidor da monoamina oxidase
ISRS	Inibidor seletivo da recaptção de serotonina
NICE	Instituto Nacional para Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido
OMS	Organização Mundial da Saúde
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
SF-36	Questionário de Pesquisa em Saúde 36, forma curta
STEP-BD	Programa de Aprimoramento de Tratamento Sistemático para THB
THB	Transtorno do Humor Bipolar
YMRS	Escala de mania de Young
WHOQOL	Questionário de qualidade de vida da OMS
WHOQOL-100	Questionário de qualidade de vida da OMS, 100 questões
WHOQOL-BREF	Questionário de qualidade de vida da OMS, versão breve

RESUMO

Introdução: O transtorno do humor bipolar (THB) é uma condição psiquiátrica muito frequente na prática clínica. As manifestações sob forma mista ainda são pouco compreendidas e, há grande variabilidade quanto a sua classificação. A literatura científica costuma agrupar a sintomatologia mista aos episódios maníacos - dificultando o real conhecimento da efetividade das intervenções propostas para o tratamento dos episódios mistos. Além disso, existem muitas dificuldades na adesão e manutenção dos tratamentos, fazendo com que estados mistos sejam de difícil controle e acompanhamento. Quanto a qualidade de vida, muito se conhece sobre a relação da qualidade de vida e depressão. Entretanto, a associação da qualidade de vida com o THB é, comparativamente, bem menos estudada – para episódios mistos é quase inexistente. Medidas de utilidade são uma forma de avaliação de qualidade de vida empregada no contexto de avaliações econômicas por serem capazes de resumir a informação de qualidade de vida em um escore único. Essa metodologia ainda é pouco aplicada na psiquiatria, porém com a demanda crescente para incorporação de novas tecnologias no campo da saúde mental se fazem cada vez mais necessárias. **Objetivo:** O presente estudo se propôs a avaliar a efetividade de um algoritmo para tratamento de episódios mistos do THB utilizando as medicações disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Faz parte, também, do objetivo geral do estudo avaliar as mudanças provocadas em qualidade de vida e utilidade pela aplicação do algoritmo de tratamento. **Métodos:** Foram incluídos 107 indivíduos com transtorno do humor bipolar em episódio misto atual – avaliados quinzenalmente quanto aos desfechos de resposta e remissão e, a cada 8 semanas, quanto aos desfechos de qualidade de vida. Os sujeitos foram alocados de forma randomizada para iniciarem o tratamento com lítio, ácido valpróico ou carbamazepina, seguindo um protocolo assistencial proposto pelo Programa de Pesquisa e Ensino em Transtornos do Humor (PROPESTH) do Hospital Psiquiátrico São Pedro. Para triagem de elegíveis foram utilizados os instrumentos HCL-32-BV e PHQ-9. Para avaliação diagnóstica foram utilizadas entrevista semi-estruturada M.I.N.I e avaliação clínica psiquiátrica. No seguimento, os instrumentos utilizados para medir resposta e remissão foram as escalas de sintomas HRSD e YMRS. O desfecho qualidade de vida foi medido a partir do WHOQOL-BREF e do SF-36. Foram realizados teste qui-quadrado para comparação de variáveis categóricas e, teste t-student ou ANOVA para variáveis contínuas. Foi utilizado o parâmetro de 50% de redução nas escalas de sintomas para definir resposta, avaliada por curva Kaplan-Meier em análise de tempo-evento. **Resultados:** A dissertação gerou dois artigos. No primeiro artigo são apresentados os resultados do desfecho resposta ao tratamento - todas as intervenções

presentes no algoritmo de tratamento se mostraram efetivas, não havendo diferenças quanto ao tempo de resposta para cada uma delas. No segundo artigo, em relação à qualidade de vida, observou-se que para os indivíduos que alcançaram resposta ao algoritmo de tratamento houve uma mudança positiva na qualidade de vida de forma significativa em diversos domínios dos instrumentos e nos escores de utilidade, com 8 e 16 semanas de seguimento. **Conclusões:** A luz dos achados encontrados se pode evidenciar que os tratamentos disponíveis no SUS são capazes de reduzir a carga geral da doença - seja em termos de redução de sintomas ou através de melhora na qualidade de vida. É imprescindível que mais estudos sejam realizados para continuar a construção do conhecimento sobre a sintomatologia mista no transtorno do humor bipolar.

Palavras-chaves: Transtorno do humor bipolar, episódio misto, efetividade, utilidade, qualidade de vida, saúde pública.

ABSTRACT

Introduction: Bipolar disorder (BD) is a very common psychiatric condition in clinical practice. The expressions in mixed form are still poorly understood, and there is great variability in their classification. The scientific literature usually gathers mixed symptoms to manic episodes - hindering the actual knowledge of the effectiveness of the proposed interventions for the treatment of mixed episodes. In addition, there are many difficulties in adherence and maintenance treatments, leading to difficult control and monitoring of mixed states. Regarding quality of life, much is known about the relationship between quality of life and depression. However, the association of quality of life with BD is comparatively less studied and for mixed episodes, it is almost nonexistent. Utility measures are a way of assessing quality of life used in the context of economic evaluations to summarize the information of quality of life into a single score. This methodology is still rarely applied to psychiatry, but with the increasing demand for incorporating new technologies in the field of mental health, they are becoming increasingly necessary. **Objective:** This study aimed to evaluate the effectiveness of an algorithm for the treatment of mixed episodes of BD using the medications available under the Unified Health System (SUS) in Brazil. It is also part of the overall objective to evaluate changes caused in quality of life and utility by applying the treatment algorithm. **Methods:** We included 107 individuals with BD in a current mixed episode - assessed biweekly for the outcomes of response and remission, and every 8 weeks, for the outcomes of quality of life. The subjects were randomly assigned to start treatment with lithium, valproic acid or carbamazepine, following a clinical protocol proposed by the Program for Research and Training in Mood Disorders (PROPESTH) at Hospital Psiquiátrico São Pedro. Eligibility screening instruments HCL-BV-32 and PHQ-9 were used. MINI semi-structured interview and clinical psychiatric evaluation were used for diagnosis. To measure response and remission HRSD and YMRS scales of symptoms were used. The outcome quality of life was measured using the WHOQOL-BREF and SF-36. Chi-square test to compare categorical variables and Student's t-test or ANOVA for continuous variables were performed. The parameter of 50% reduction in the symptom scales was used to define responses, as assessed by Kaplan-Meier curves analysis of time-event. **Results:** The dissertation encompasses two articles. Regarding the response to treatment, as presented in the first article, all interventions proposed were proven effective, with no difference in response time for any of them. The results of quality of life outcome are presented in the second article. Individuals who have achieved response to

treatment algorithm had positive changes in quality of life that were significant in different domains and utility scores – in both 8 and 16 weeks of follow-up. **Conclusions:** The findings presented in this study may be evidence that the treatments available on the SUS are able to reduce the overall burden of disease - both in terms of symptom reduction and in quality of life improvement. It is essential that more studies are conducted to deepen the knowledge on bipolar disorder mixed states.

Keywords: bipolar disorder, mixed episode, effectiveness, utility, quality of life, public health.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Intervenção padronizada no sistema único de saúde (SUS) para sujeitos com transtorno de humor bipolar em episódio misto: avaliação de efetividade e qualidade de vida”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 28 de janeiro de 2015. O trabalho é apresentado em 3 partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura, Objetivos e Métodos
2. Artigos
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Humor Bipolar (THB) tem uma prevalência ao longo da vida entre 1-2%. (1). Caracterizado por quadros episódicos de oscilações do humor que podem se manifestar sob as formas de mania, hipomania, depressão e estados mistos, o THB é frequente na prática psiquiátrica como desafio em adesão a tratamento e por envolvimento em situações de emergência em diversas avaliações, seja por risco iminente de suicídio, tentativas de suicídio ou por prejuízos por vezes irreversíveis às relações interpessoais e ao desempenho profissional e social dos indivíduos acometidos (2).

A sintomatologia mista é uma forma de apresentação comum do THB, sabidamente com maiores dificuldades diagnósticas e de tratamento do que outras manifestações do transtorno. Segundo o DSM-IV-TR, episódio misto é caracterizado quando o indivíduo apresenta simultaneamente sintomatologia para episódio depressivo e episódio maníaco (3).

Além da alta prevalência de sintomas ao longo da vida, os sujeitos com transtornos de humor apresentam importantes prejuízos na qualidade de vida. As avaliações de qualidade de vida têm sido realizadas em pesquisas médicas desde 1995 (4). Elas vêm se tornando necessárias com maior intensidade devido à observação de que um estado de bem-estar não está apenas relacionado à ausência de doença ou à remissão de sintomas (5). Instrumentos de medida de qualidade de vida como o Medical Outcomes Study Short-Form - 36 (SF-36) e o WHOQOL-BREF foram desenvolvidos para abordar os conceitos de saúde geral de forma compreensível, de fácil aplicação e psicometricamente adequada (6). Com a utilização de instrumentos foi possível atribuir valores a parâmetros de qualidade de vida, permitindo analisar os impactos das intervenções nos âmbitos de bem-estar e de funcionalidade (7).

Alguns estudos demonstraram que sujeitos com transtorno de humor possuem piores escores de qualidade de vida do que outras condições médicas crônicas (8). Além do impacto que provocam na vida dos sujeitos, os transtornos de humor apresentam um alto custo econômico tanto para o paciente como para os sujeitos que convivem com o transtorno. Segundo Wyatt et al., pacientes bipolares apresentam mais faltas ao trabalho ao longo da vida que indivíduos sem o transtorno, correspondendo a uma perda anual de produtividade de U\$ 17 bilhões (9). A taxa de desemprego entre pessoas com THB é estimada em 46%, sendo 60% desses indivíduos em idade produtiva (10). Tendo em vista que a idade de início da manifestação do transtorno está em torno dos 15-44 anos de idade, poder-se-ia afirmar que a

maior parte dos indivíduos bipolares está no ápice de sua idade produtiva, significando um custo social importante, tanto na perda de capacidade de trabalho, como em encargos de assistência à saúde e previdenciários por um período longo de tempo (11). Em estudo realizado na Austrália em 2003, verificou-se que o custo anual direto para o sistema com transtorno bipolar foi de \$298 milhões, somente em recursos de saúde (12). Somam-se a esses dados os custos atribuídos aos dias não trabalhados e os prejuízos colaterais de envolvimento e despesas assumidas por familiares e cuidadores desses indivíduos (13). Estima-se que cuidadores de indivíduos bipolares tenham gastos anuais maiores e que tenham mais dias perdidos de trabalho do que cuidadores de pacientes com outras doenças crônicas (14).

Estudos que incluem análises econômicas vêm crescendo na literatura, e a psiquiatria se inclui neste cenário. Com a variabilidade de intervenções disponíveis e o alto custo dos recursos de saúde empregados, cada vez mais é necessário estudos que comparem intervenções quanto ao seu custo e sua efetividade. Esses estudos auxiliam na identificação dos recursos disponíveis e a correspondente relação com a resposta terapêutica, tornando os profissionais mais capacitados para tomarem decisões quanto aos tratamentos a serem empregados (15). Como a gestão dos recursos para saúde se mostra um problema crescente em âmbito internacional, através de análises econômicas se evidenciam abordagens mais custo-efetivas, que geram dados para a elaboração de planejamento estratégico e de programas de saúde com gastos melhor empregados (16).

Atualmente, diversos estudos em economia da saúde utilizam as medidas de qualidade de vida, principalmente para avaliar e comparar intervenções quando o desfecho é a efetividade. Uma das medidas mais utilizadas é a de *utility* (utilidade). Esse termo vem significar a expressão associada de dois pressupostos de saúde – a qualidade de vida e a quantidade de vida. A medida de utilidade reflete escolhas dos indivíduos, no pressuposto de terem preferência por um estado de qualidade de vida ou de morrerem, ou seja, uma decisão a respeito de terem um estado de saúde específico ou o que seria o pior estado de saúde possível, a morte. Ao resultado é atribuído um valor em uma escala de 0 (morte ou pior estado de saúde) e 1 (saúde perfeita) - refletindo o valor atribuído pelo indivíduo a sua qualidade de vida. A associação desse valor a taxa de sobrevivência produz o índice QALY (*quality-adjusted life years*, anos de vida ajustados pela qualidade) (6, 17).

Avaliar escores de utilidade em THB pode permitir a elaboração de modelos econômicos contendo estratégias para um melhor manejo dessa condição. Os modelos que se

utilizam desses dados podem informar os debates e as políticas de saúde, além de colaborar para um gerenciamento racional de recursos destinados pelo sistema de saúde para o tratamento de indivíduos com THB (18).

Existe evidência de que os indivíduos com sintomatologia mista apresentam piores prognósticos e maiores dificuldades de tratamento e intervenção (19). A qualidade de vida desses pacientes não é de maneira ampla avaliada pelas pesquisas existentes e os dados referentes à sua estimativa em relação a essa apresentação ainda são escassos. A necessidade do SUS de avaliar esses dados se faz para determinar quais são as melhores intervenções dentro dos recursos disponíveis que provoquem algum impacto na qualidade de vida desses sujeitos.

No Brasil, aumenta o interesse por avaliações de efetividade e utilidade, bem como de medidas de avaliação econômica. Medidas de utilidade ainda não são comuns em pesquisas brasileiras, inclusive na área de psiquiatria. Essa necessidade é demasiado presente na avaliação de pacientes com THB. Para o Sistema Único de Saúde, em especial para saúde mental, é importante realizar avaliações de utilidade para auxiliar no desenvolvimento de intervenções que resultem em maiores ganhos em qualidade de vida e para direcionar de maneira mais adequada o planejamento de programas de saúde para medidas vantajosas do ponto de vista de saúde no seu conceito mais amplo.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 THB - Episódio Misto

Ainda que episódios depressivos combinando elementos de mania não sejam incomuns, a literatura sobre o transtorno do humor bipolar não parece se dedicar da mesma forma ao estudo dessas apresentações. As formas mistas, ao longo do tempo, estiveram sob constante classificação e discussão quanto ao seu entendimento. A complexidade nessa determinação pode estar no fato de não se reconhecerem com clareza os componentes que constituem a sintomatologia mista, estabelecendo-se, por vezes, atributos que podem valorizar ou diminuir a contribuição de cada um dos polos do espectro (19).

Nos últimos trinta anos, um renascimento do interesse pelos estados mistos levou à investigação da mania mista e da depressão mista. Talvez a introdução das *características mistas* e a extinção dos episódios mistos no atual DSM-5 constituam uma valorização dessa compreensão mais dimensional dos estados mistos, resgatando conceitos e classificações do início do estudo das doenças mentais e dos transtornos de humor (19).

3.1.1 Epidemiologia

Não existem estudos epidemiológicos sistemáticos sobre estados mistos. Kraepelin e Weygandt, aplicando definições mais amplas, estimaram que a frequência dos episódios seria muito alta: aproximadamente 60%. Aplicando-se uma definição mais restrita, a estimativa de frequência ficaria em torno de 20% (20).

Algumas revisões apontam que a taxa de prevalência de episódios mistos em pacientes bipolares pode variar de 5 a 70% (3). O estudo Cologne observou pacientes bipolares por 25 anos, verificando que apenas 1% dos pacientes apresentaram episódios mistos consistentemente. Parece que a frequência dos episódios mistos está relacionada à duração da doença, e na predominância de fases maníacas ou depressivas. Assim, quanto mais prolongada a duração, maior a possibilidade de estados mistos (21).

Os resultados do estudo STEP-BD, por sua vez, demonstraram que pacientes com depressão bipolar com sintomas maníacos subsindrômicos e pacientes em episódios mistos

tiveram um início de sintomas mais precoce, uma maior presença de ciclagem rápida no último ano e um maior número de tentativas de suicídio. Também, os pacientes mistos apresentaram maior comorbidade com abuso de substâncias (22).

Do total de 1380 pacientes da amostra, a irritabilidade esteve presente concomitantemente com o episódio depressivo em grau moderado em 36,5% dos sujeitos, 36,6% em grau grave. Comparações *post hoc* revelaram que a escores de irritabilidade mais graves foram significativamente maiores nos indivíduos em episódio misto, depressão com mania subsindrômica e mania com depressão subsindrômica (22).

Outro dado significativo foi o de que apenas 31,2% dos pacientes em episódio depressivo não apresentavam algum sintoma de mania – sintomas maníacos subsindrômicos estiveram presentes em 54% dos sujeitos depressivos. Os sintomas maníacos mais frequentes durante um episódio depressivo foram fuga de ideias e distraibilidade. Além disso, agitação psicomotora foi observada em 31,2% dos indivíduos em episódio depressivo com mania subsindrômica ou em episódio misto. Quanto ao tratamento, o uso de lítio prévio ao estudo entre os indivíduos em episódio misto era menos comum do que nas outras apresentações (22).

3.1.2 Evolução histórica

Embora as primeiras descrições de doença mental que poderiam ser caracterizadas como “estados mistos” tenham raízes no trabalho de médicos do período clássico, especialmente Hipócrates (460-337 aC) e Aretaeus da Capadócia (médico grego do primeiro século aC), o criador do conceito — como conhecido hoje — é sem dúvida Emil Kraepelin (1893, 1896, 1899, 1904, 1913), com assistência de seu pupilo e colega Wilhelm Weygandt (1899 a,b) (23).

Na antiguidade, foi principalmente Aretaeus — mas também Hipócrates e outros médicos gregos e romanos como Caelius Aurelianus — que forneceram as descrições de melancolia e mania, que não eram idênticas às definições modernas, e sim mais amplas, envolvendo outros transtornos psicóticos, podendo a mania ser traduzida por ‘loucura’ ou doença mental grave. (23, 24, 25). Especialmente nas teorias e opiniões de Aretaeus da Capadócia está contida a essência da origem da coexistência dos sintomas depressivos e maníacos. Aretaeus propôs que a melancolia e a mania não eram duas doenças separadas, mas dois tipos fenomenológicos diferentes de um mesmo transtorno — “*mania é o estágio mais*

severo da melancolia”. Ele escreveu em sua composição *Causas e Sintomas das Doenças Crônicas* (Primeiro Livro, Capítulo V): “*Eu penso que a melancolia é apenas o início e uma parte da mania*”. Algumas sentenças depois: “*o desenvolvimento da mania é um aumento da enfermidade ‘melancolia’ em vez de uma mudança para outra doença*”. O conceito de uma forma disfórica-irritável de mania também se encontra presente no texto: “*Em alguns pacientes a mania se manifesta como euforia... Esse tipo de mania não causa preocupação aos familiares dos pacientes. Entretanto, outros pacientes apresentam raiva intensa, sendo, em alguns casos, observados rasgando suas roupas em pedaços e ameaçando de morte seus cuidadores*”. Além disso, no Capítulo V, Aretaeus descreve estados de depressão agitada: “*... os melancólicos são inclinados apenas à tristeza e ao abatimento. Porém, é possível que eles de repente se tornem raivosos e passem boa parte da sua vida na loucura, fazendo coisas terríveis e humilhantes*” (24).

Heróis da mitologia e literatura grega foram utilizados por Hipócrates, Aristóteles ou Aretaeus e outros como paradigmas da “depressão agitada”. Os romanos adaptaram as visões dos gregos em relação a melancolia e a mania (23, 24).

No século XVIII, Boissier de Sauvages e William Cullen classificaram dentre as melancolias formas como “*melancholia moria*”, “*melancholia saltans*”, “*melancholia errabunda*”, “*melancholia silvestres*”, “*melancholia furens*” e “*melancholia enthusiastica*”, que para todos os propósitos poderiam ser consideradas estados mistos. Da mesma forma, em 1765, Lorry descreve a “*mania-melancholica*” (23, 24).

Heinroth (1773-1843), professor de medicina na Universidade de Leipzig classificou os transtornos mentais em três categorias, no seu livro *Transtornos da Vida Mental ou Transtornos Mentais*. Heinroth utilizou a palavra alemã *mischung*, que pode ser traduzida como mistura. A primeira categoria compreende as “exaltações” (hipertimias), a segunda as “depressões” (astenias) e a terceira os “estados mistos de exaltação e fraqueza” (hipoastenias) (24).

O psiquiatra francês Gislain (1838) nomeou a categoria de estados mistos de “Transtornos Articulados”. Ele alocou a essa categoria a “depressão ranzinza” e a “depressão com exaltação e loucura” — descrevendo a presença de características mistas, episódios mais prolongados e prognóstico desfavorável nas três apresentações (23).

Wilhelm Griesinger, em 1845 e 1861, além de descrever formas de ciclagem rápida e transtorno de humor sazonal, elaborou conceito de “formas intermediárias”. Para Griesinger, as

“formas intermediárias” são dependentes de traços de longo prazo e desvios de personalidade (23, 24).

Em 1852, Pohl relacionou os estados mistos como uma transição da melancolia para mania e sintomas expressivos de ansiedade como fenômeno transicional da depressão. Ele, também, descreveu períodos de ciclagem rápida entre a melancolia e mania breve (24).

Independente das contribuições dos autores anteriores, foi Emil Kraepelin que desenvolveu o conceito de estados mistos como se conhece na atualidade. Kraepelin usou o termo *Mischzustände* (estados mistos) ou *Mischformen* (formas mistas) pela primeira vez na quinta edição de seu compêndio – tendo o desenvolvimento desse conceito se dado ao longo do final do século XIX e do início do século XX (20, 23, 24, 25, 26).

O trabalho de Kraepelin distinguiu dois grupos de estados mistos: (1) *formas transitórias*, um estágio intermediário, quando depressão muda para mania e vice-versa; e (2) *formas autonômicas*, o estado misto propriamente dito. Além disso, definiu a conceptualização dos estados mistos como combinações diferentes dos sintomas maníacos e depressivos de humor, atividade e pensamento, propondo seis subtipos de apresentação (Tabelas 1, 2 e 3) (24).

Na *mania ansiosa ou depressiva*, o humor depressivo substitui o humor alegre, associado a fuga de ideias, agitação e ansiedade. Na descrição de Kraepelin, os pacientes perdem a concentração e se tornam distraídos, perdendo a capacidade de observação sistemática. Os pacientes referem pensar muito e têm dificuldade de expressar seus pensamentos por não conseguirem manter a comunicação pela constante mudança na seqüências de pensamentos inteiramente diferentes — produzem um discurso desordenado tanto na fala quanto na escrita. Ao mesmo tempo são acometidos de ideias de perseguição e pecado, bem como de delírios hipocondríacos. Humor ansioso e desesperador estão presentes, manifestando-se por inquietação importante — movimentação intensa e pressão por atividades sem sentido (24).

Para o estado de *depressão agitada ou excitada*, Kraepelin caracteriza os pacientes pela inibição de pensamento (pobreza do pensamento) associada à inquietude significativa com humor ansioso, desesperado, choroso e irritável. Nesses casos, apesar de se manterem comunicativos, apresentam um discurso monótono, pautado por reclamações e repetições. Mantêm-se ocupados de si mesmos e com pouco preocupação com o ambiente, mesmo que tenham boa percepção e compreensão do que acontece (24).

Na *mania com pobreza de pensamento*, humor alegre, satisfeito, expansivo são comuns — risos imotivados, conduta brincalhona e exuberante também. Entretanto, os pacientes parecem lentos, com discurso impreciso, frequentemente repetem diálogos monótonos e apresentam dificuldade de compreensão e expressão das ideias — empobrecimento do pensamento (24).

Em 1899, Weygandt descreveu o *estupor maníaco* caracterizado por Kraepelin como uma fase representada pela inibição psicomotora e pelo humor maníaco elevado, com inibição de pensamento em vez de fuga de ideias. Os indivíduos apresentam uma grave inibição por longos períodos de tempo – recusam-se a comer, a falar e a trabalhar. A característica do humor se manifesta nos momentos em que os pacientes demonstram explosões de agressividade ou de riso imotivado, também, sutilmente, por comentários jocosos ou de conteúdo erótico (24).

No caso dos pacientes com *depressão com fuga de ideias* a inibição do pensamento é substituída pela fuga de ideias. O texto de Kraepelin descreve indivíduos com intensa curiosidade, extremamente interessados em seu ambiente, facilmente encontrados falando sobre seus sintomas e relatando uma profusão intensa de pensamentos que nunca tiveram antes. Em associação, ainda reporta que são comuns os delírios de pecado e temor, a baixa volição, a sensibilidade excessiva a críticas, a intensa ansiedade e a perda de energia (24).

Por fim, no subtipo de *mania inibida* a combinação se estabelece pela fuga de ideias, humor eufórico e inibição psicomotora. Nesses casos, as descrições são de pacientes quietos, muitas vezes propensos a permanecerem apenas no leito, que demonstram um humor exultante, inclinado a piadas, por vezes irritável e com dificuldade de concentração, além de aceleração de pensamentos (24, 27, 28).

Tabela 1. Evolução histórica dos conceitos de Kraepelin para doença maniaco-depressiva*.

	1983	1899	1904	1913
1	Estupor maniaco (<i>manischer Stupor</i>)	Mania inibida (<i>manische Zustände mit Hemmung</i>)	Mania furiosa (<i>zornige Manie</i>)	Mania ansiosa ou depressiva (<i>depressive oder ängstliche Manie</i>)
2		Estados depressivos com excitação (<i>depressive Zustände mit Erregung</i>)	Excitação depressiva (<i>depressive Hemmung</i>)	Depressão agitada ou excitada (<i>erregte Depression</i>)
3			Mania não produtiva com pobreza de pensamento (<i>unproduktive gedankenarme Manie</i>)	Mania com pobreza de pensamento (<i>ideemarme Manie</i>)
4			Estupor maniaco (<i>manischer Stupor</i>)	Estupor maniaco (<i>manischer Stupor</i>)
5			Depressão com fuga de ideias (<i>Depression mit Ideenflucht</i>)	Depressão com fuga de ideias (<i>Depression mit Ideenflucht</i>)
6			Inibição maniaca (<i>manische Hemmung</i>)	Mania inibida (<i>gehemmte Manie</i>)

Tabela 2. Quadro comparativo dos estados mistos propostos por Kraepelin para DMD*.

	Humor	Atividade	Pensamento
I Mania ansiosa ou depressiva	<i>Ansiedade</i> Ansiosamente desesperador	<i>Atividade excessiva</i> Grande inquietação; pressão por atividade completamente sem sentido	<i>Fuga de ideias</i> Distratibilidade, distração; incapaz de observação sistemática; verdadeira paixão pela escrita, com efusões desordenadas; pensamentos originam-se de si mesmos
II Depressão agitada ou excitada	<i>Ansiedade</i> Ansioso, desanimado, choroso, irritável, autoironia eventual	<i>Atividade excessiva</i> Corre para lá e para cá, torce as mãos, puxa coisas, gritos altos ritmados; lamentação monótona	<i>Inibição de pensamento</i> Delírios estão presentes com frequência; extraordinária pobreza de pensamento; incrivelmente monótono em sua elocução; boa percepção, compreende o que acontece, sem considerar a interpretação delirante
III Mania com pobreza de pensamento	<i>Euforia</i> Bem-humorado, satisfeito, incoerente; levemente irritado, retraído ou em seguida ri com intensidade	<i>Atividade excessiva</i> Agitação costuma se limitar a fazer caretas, dançar, atirar coisas, mudar de roupa; muitos se portam tão pacífica e metodicamente que a agitação superficial nem chega a transparecer; incapaz de emprego regular, muito abrupto, acessos de violência impulsivos e de curta duração	<i>Inibição de pensamento</i> Percebe vagarosamente e sem precisão; não consegue se lembrar de coisas. Seu diálogo é monótono e costuma deixar a impressão de fraqueza mental; o estado é sujeito a grande oscilação
IV Estupor maniaco	<i>Euforia</i> Bem-humorado; sorri sem motivo aparente; incentivador, erótico	<i>Retardo motor grave</i> Normalmente inacessível; fica quieto deitado na cama; enfeita-se, sem sinal de inquietação ou excitação. Catalepsia não é rara. Inesperadamente faz insultos violentos e aos brados, atira sua comida, despe-se de súbito e logo volta à inacessibilidade	<i>Inibição de pensamento</i> Algumas vezes, delírios isolados de conteúdo variável são expressos oralmente; na maior parte do tempo, mostra-se razoavelmente sensato e bem orientado
V Depressão com fuga de ideias	<i>Depressão</i> Cabisbaixo e desanimado; ansiedade; triste e temperamental	<i>Retardo motor</i> Lê muito, demonstra interesse e compreende o que o cerca, embora permaneça quase mudo e rígido em sua conduta	<i>Fuga de ideias</i> Encorajados por delírios, os pacientes que não conseguem se expressar oralmente são capazes de escrever; com frequência incoerente, pleno de ideias de pecado e temores delirantes; acúmulo de frases sinônimas, desvio para pensamentos laterais, mostra fuga de ideias, reconhecível apenas em seus escritos
VI Mania inibida	<i>Euforia</i> Mais exultante, eventualmente irritável, com distração, tendência a fazer piadas	<i>Retardo motor</i> Em seu comportamento aparente é visivelmente quieto; parece, contudo, como se uma grande tensão interna existisse, já que os pacientes podem de repente se tornar muito violentos	<i>Fuga de ideias</i> Facilmente inicia conversas tolas, com fuga de ideias e várias associações aliterantes

Tabela 3. Síntese da sintomatologia dos diferentes estados mistos Kraepelinianos para DMD*.

	Humor	Atividade	Pensamento
I. Mania ansiosa ou depressiva	Deprimido	Maníaco	Maníaco
II. Depressão agitada ou excitada	Deprimido	Maníaco	Deprimido
III. Mania com pobreza de pensamento	Maníaco	Maníaco	Deprimido
IV. Estupor maníaco	Maníaco	Deprimido	Deprimido
V. Depressão com fuga de ideias	Deprimido	Deprimido	Maníaco
VI. Mania inibida	Maníaco	Deprimido	Maníaco

* Tabelas 1-3 adaptadas de Marneros, 2001.

O interesse nos estados mistos foi decrescendo durante a década de 1920. Em 1923, Karl Jaspers escreveu que a questão dos episódios mistos não tinha utilidade, já que elementos da compreensão psicológica tinham sido considerados como componentes objetivos e fatores determinantes da vida psíquica. Jaspers se opunha a proposta de Kraepelin e Weygandt de dividir a mania e a depressão em componentes de pensamento, humor e volição. Outros autores do período, como Kurt Schneider, Karl Kleist e Karl Leonhard também se opunham à concepção Kraepeliana de estados mistos (20).

Durante aproximadamente um terço do século XX apenas uma monografia foi publicada sobre estados mistos. Em 1967, Stavros Mentzos, influenciado pelo trabalho de Weygandt, distinguiu três tipos de “formas mistas” – (i) *estados mistos*; (ii) *psicoses mistas* (equivalente ao atual transtorno esquizoafetivo); (iii) *psicoses Mischbild/Mischbildhaft* (grupo polimorfo de psicoses com características cíclicas) (20, 24).

O renascimento do estudo dos episódios mistos ocorreu de fato no final da década de 1970 e início da década de 1980, nos EUA, como consequência da revolução farmacológica na psiquiatria. Destacam-se os conceitos introduzidos por Akiskal e colaboradores, no período de 1981 a 2000 (29, 30, 31, 32), sugerindo uma classificação compreendendo estados mistos de

sintomas de depressão ou de mania associados com temperamento ciclotímico, hipertímico, ou depressivo. Dessa proposta surgiram três tipos diferentes de estados mistos:

- a) Tipo B-I: *temperamento depressivo + psicose*
- b) Tipo B-II: *temperamento ciclotímico + depressão*
- c) Tipo B-III: *temperamento hipertímico + depressão*

De acordo com Akiskal (30), esses subtipos são assim caracterizados:

Tipo B-I – Pacientes tipicamente psicóticos com humor incongruente, tendo a apresentação ou surgimento a partir de um temperamento depressivo. As características distintas do subtipo são derivadas de uma ocorrência simultânea de diversos sinais e sintomas das duas síndromes (choro fácil, euforia, pensamento acelerado, grandiosidade, hipersexualidade, ideação suicida, irritabilidade/raiva, agitação psicomotora, insônia grave, delírios persecutórios, alucinações auditivas, e confusão).

Tipo B-II – Pacientes não psicóticos com intrusões ciclotímicas em um quadro tardio de depressão, isto é, o temperamento ciclotímico instável de base promove mudanças na fenomenologia clínica da depressão. Desse modo, os indivíduos apresentam humor deprimido, hiperfagia, hipersonia e fadiga, associados à aceleração de pensamentos, crises de raiva, tensão excessiva, inquietação, impulsividade sexual, desinibição, ou tentativas de suicídio dramáticas.

Tipo B-III – Pacientes que apresentam uma depressão unipolar surgindo sobre um temperamento hipertímico estável de base, sem histórico de episódios hipomaníacos. Esses pacientes demonstram marcada disforia/irritabilidade, agitação, fadiga com aceleração do pensamento, pânico, insônia, impulsos suicidas, excitação sexual, e intenso sofrimento.

As definições modernas de estados mistos, de certa forma, incluem aspectos e características da evolução dos modelos de classificação. As distinções atuais recaem essencialmente na abrangência de sintomas de mania e depressão necessários para o estabelecimento diagnóstico, podendo-se dividir as definições modernas em três grupos (33):

- a) Definições abrangentes – a presença de um único sintoma depressivo durante um episódio maníaco é considerado suficiente para o diagnóstico de episódio misto.
- b) Definições restritas – somente a coincidência de sintomatologia completa para episódio depressivo e episódio maníaco permite o diagnóstico de episódio misto. Nessa categoria se enquadram os critérios diagnósticos da CID-10 e do DSM-IV.

- c) Definições moderadas – a coincidência de episódios completos de mania e depressão não são necessários, entretanto, demanda a presença de sintomas depressivos proeminente concomitantes a um episódio de mania, e vice-versa.

3.1.3 Classificação diagnóstica

A classificação universal das doenças psiquiátricas foi realizada pela Organização Mundial de Saúde com o desenvolvimento da CID-6 em 1948. O sistema classificatório da CID foi desenvolvido para ser aplicável em todos os países; por conseguinte, seus elaboradores tentaram abranger uma grande variedade de formações conceituais, o que, por sua vez, resultou na sobreposição de muitas de suas categorias. Da mesma forma, o primeiro manual diagnóstico da Associação Psiquiátrica Americana (APA), o DSM-I, mantinha uma distinção pobre das categorias afetivas, indiferenciando-as adequadamente das síndromes psicóticas. Foi apenas nas edições da CID-10 (1993) e do DSM-IV (1994) que os critérios para estados mistos foram apresentados de forma explícita (Tabela 4). Essa evolução esteve impulsionada pela crescente influência de estudos clínicos, buscando a incorporação da evidência empírica nosológica, e se afastando da polêmica etiológica dogmática. Entretanto, ambos sistemas adotaram definições restritas para o estabelecimento do diagnóstico de episódio misto. Nesse sentido, sob definições limitantes, um número menor de pacientes satisfaz os critérios para o diagnóstico, com consequências clínicas negativas. Além disso, as evidências da época já demonstravam a existência de quadros de mania disfórica e depressão agitada, com respostas farmacológicas distintas e de pior prognóstico (3).

Em 2013, com a publicação do DSM-V, o diagnóstico de episódio misto não requer mais o preenchimento dos critérios individuais simultâneos para episódio depressivo maior e episódio maníaco. Para o diagnóstico utilizando o novo especificador de *características mistas*, no caso da depressão maior, são necessários ao menos a presença de três sintomas de mania/hipomania que não se sobreponham aos sintomas de depressão maior. No caso da mania ou hipomania, são necessários ao menos três sintomas de depressão em simultaneidade com o episódio de mania/hipomania. A intenção do Grupo de Trabalho em Transtornos do Humor do DSM-5 com a modificação foi de permitir um diagnóstico mais acurado para os pacientes com estados mistos variados e de garantir um tratamento mais individualizado para as particularidades dessas apresentações — corrigindo uma falha importante da edição prévia e se aproximando mais das definições estabelecidas por Kraepelin dois séculos antes (34).

Tabela 4. Critérios diagnósticos para episódio misto do THB segundo CID-10 e DSM-IV (adaptado de Goodwin et al., 2007).

CID-10: F31.6 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual misto	
O paciente teve pelo menos um episódio afetivo comprovadamente hipomaníaco, maníaco, depressivo ou misto no passado, e no momento exibe ou uma mistura de sintomas maníacos e depressivos ou uma alternância rápida entre eles.	
DSM-IV: Critérios para Episódio Misto	
A	Satisfazem-se os critérios tanto para Episódio Maníaco quanto para Episódio Depressivo Maior (exceto pela duração), quase todos os dias, durante um período mínimo de 1 semana.
B	A perturbação do humor é suficientemente severa para causar acentuado prejuízo no funcionamento ocupacional, em atividades sociais costumeiras ou relacionamentos com outros, ou para exigir a hospitalização para prevenir danos ao indivíduo e a outros, ou existem aspectos psicóticos.
C	Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso, medicamento ou outro tratamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipertiroidismo).
Nota	Episódios tipo mistos causados por um tratamento antidepressivo somático (por ex., medicamento, terapia eletroconvulsiva, fototerapia) não devem contar para um diagnóstico de Transtorno Bipolar I.
DSM-IV:	DSM-IV:
Critérios para Episódio Depressivo Maior	Critérios para Episódio Maníaco
A	Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, durando pelo menos 1 semana (ou qualquer duração, se a hospitalização é necessária).
Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.	
<u>Nota:</u> Não incluir sintomas nitidamente devidos a uma condição médica geral ou alucinações ou delírios incongruentes com o humor.	
① humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (por ex., chora muito). <u>Nota:</u> Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável	
② interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros)	
③ perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. <u>Nota:</u> Em crianças, considerar falha em apresentar os ganhos de peso esperados	
④ insônia ou hipersonia quase todos os dias	
⑤ agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente	

sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento)

Ⓞ fadiga ou perda de energia quase todos os dias

Ⓞ sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente)

Ⓞ capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros)

Ⓞ pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio

B Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Misto.

Durante o período de perturbação do humor, três (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram (quatro, se o humor é apenas irritável) e estiveram presentes em um grau significativo:

① auto-estima inflada ou grandiosidade

② necessidade de sono diminuída (por ex., sente-se repousado depois de apenas 3 horas de sono)

③ mais loquaz do que o habitual ou pressão por falar

④ fuga de idéias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão correndo

⑤ distratibilidade (isto é, a atenção é desviada com excessiva facilidade para estímulos externos insignificantes ou irrelevantes)

⑥ aumento da atividade dirigida a objetivos (socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora

⑦ envolvimento excessivo em atividades prazerosas com um alto potencial para conseqüências dolorosas (por ex., envolvimento em surtos incontidos de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros tolos)

C Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

Os sintomas não satisfazem os critérios para Episódio Misto.

D Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipotireoidismo).

A perturbação do humor é suficientemente severa para causar prejuízo acentuado no funcionamento ocupacional, nas atividades sociais ou relacionamentos costumeiros com outros, ou para exigir a hospitalização, como um

	meio de evitar danos a si mesmo e a outros, ou existem aspectos psicóticos.
--	---

E	Os sintomas não são melhor explicados por Luto, ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.	Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., uma droga de abuso, um medicamento ou outro tratamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipertireoidismo). <i>Nota:</i> Episódios tipo maníacos nitidamente causados por um tratamento antidepressivo somático (por ex., medicamentos, terapia eletroconvulsiva, fototerapia) não devem contar para um diagnóstico de Transtorno Bipolar I.
---	---	---

3.1.4 Tratamento

Diferentes protocolos assistenciais (*guidelines*) estão disponíveis para orientar o tratamento do transtorno bipolar. A seguir, as recomendações de três diferentes protocolos em relação ao transtorno bipolar são apresentadas.

O Instituto Nacional para Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido (NICE) reconhece que o transtorno bipolar, por ser uma condição de longo prazo, faz com que o indivíduo necessite de assistência por parte de diferentes profissionais em diferentes momentos, destacando a importância da comunicação entre eles. De maneira geral, o acompanhamento prolongado por parte de uma equipe multiprofissional é a recomendação fundamental no tratamento destes indivíduos. O tratamento do transtorno bipolar é baseado em medicação psicotrópica para reduzir a gravidade dos sintomas, estabilizar o humor e prevenir recidivas. Variações individuais na resposta à medicação, além dos efeitos colaterais e possíveis danos associados ao uso, influenciarão a escolha do fármaco. É fortemente recomendado envolver o paciente na escolha das estratégias de tratamento (35).

Segundo o NICE, para indivíduos maníacos ou hipomaníacos são recomendadas atividades genericamente tranquilizadoras por parte da equipe multidisciplinar. Antidepressivos devem ser descontinuados. Se o indivíduo apresentar mania grave, na ausência de tratamento farmacológico corrente, é recomendada a administração de estabilizadores de humor, como valproato e lítio. Para alterações graves de comportamento ou agitação, o uso pontual de benzodiazepínicos pode ser associado aos estabilizadores de humor. Ao tratar mania com antipsicóticos, olanzapina, quetiapina e risperidona devem ser usadas (considerados os riscos e preferências do paciente). A carbamazepina não deve ser usada rotineiramente para o

tratamento da mania, enquanto gabapentina, lamotrigina e topiramato não são recomendados. Para os indivíduos com mania aguda já em tratamento com medicação antimaniaca, as doses devem ser revisadas e aumentadas, se necessário. Se não forem observadas melhoras, lítio ou valproato podem ser adicionados ao tratamento. Se o lítio já está sendo administrado, sua dose deve ser revisada, podendo ser associado a outro estabilizador de humor. Se o indivíduo estiver sendo tratado com valproato, além de revisão e aumento monitorado das doses, a combinação com olanzapina, quetiapina ou risperidona é recomendada, enquanto indivíduos tratados com carbamazepina não devem ter suas doses aumentadas, e a combinação com outros fármacos deve ser analisada com base em interações medicamentosas (35).

O tratamento de sintomas depressivos agudos no transtorno bipolar apresenta similaridades com o tratamento da depressão unipolar. O uso de antidepressivos em sujeitos bipolares, entretanto, traz o risco de virada maníaca, podendo estar envolvido em ciclagem rápida e na desestabilização do humor. O papel dos antidepressivos é limitado nesses pacientes, e sua administração deve estar sempre associada ao uso de um antimaníaco. Caso o paciente já esteja sendo tratado com antimaníacos, sua dose deve ser avaliada antes da administração de antidepressivos. É necessário avaliar também a gravidade da depressão apresentada, visto que sujeitos com episódios leves de depressão podem progredir para agravamento do seu quadro. Para casos graves, além do antimaníaco, podem ser prescritos antidepressivos ISRS, pois estes apresentam risco diminuído para virada maníaca em relação aos tricíclicos, ou adicionada quetiapina se o sujeito estiver sendo medicado com um antimaníaco não antipsicótico. Nos casos em que o uso de antidepressivos não seja recomendado (em cicladores rápidos, episódios recentes de hipomania, flutuação de humor com prejuízo social), a dose do antimaníaco pode ser aumentada e este pode ser combinado a um segundo agente antimaníaco (incluindo lamotrigina). Sujeitos em episódio misto devem ser tratados como se estivessem em um episódio maníaco, evitando a prescrição de antidepressivos. Estes indivíduos devem ser monitorados devido ao risco aumentado para suicídio. Para cicladores rápidos, a virada maníaca induzida por medicação deve ser evitada (especialmente aquela induzida por antidepressivos). Além do tratamento habitual para episódios de mania ou depressão, o tratamento anterior deve ser revisado para identificar falhas na adesão ou administração. Adicionalmente, deve-se focar em tratamentos de manutenção (em vez de tratamentos pontuais) e incentivar o indivíduo a manter diários do humor, visando registrar alterações comportamentais e o impacto das intervenções realizadas (35).

Por sua característica intermitente, o tratamento de manutenção do transtorno bipolar é necessário para minimizar o risco de recorrência e melhorar a qualidade de vida e o

funcionamento pessoal e social do paciente. O tratamento de manutenção primário é farmacológico, mas intervenções psicossociais são importantes. O tratamento farmacológico deve ser iniciado após um episódio maníaco com risco e consequências adversas; quando um indivíduo bipolar do tipo I passou por dois ou mais episódios agudos; ou quando um indivíduo bipolar do tipo II apresenta prejuízo significativo, apresenta risco de suicídio ou apresenta episódios frequentes. Lítio, olanzapina e valproato são os fármacos de escolha, dependendo da resposta a tratamentos prévios, das chances de recaída maníaca, das preferências e do histórico de aderência do paciente. Se forem observadas recaídas frequentes ou sintomas que causem prejuízo, a monoterapia pode ser alterada ou combinada com um segundo agente (lítio, olanzapina, valproato). Se o tratamento ainda se mostrar ineficaz, podem-se prescrever a lamotrigina (especialmente para bipolares do tipo II) e carbamazepina. O tratamento de manutenção deve durar pelo menos dois anos após o episódio de bipolaridade e cinco anos caso a pessoa apresente histórico de recidivas, episódios psicóticos graves, abuso de substâncias, eventos cotidianos estressantes ou suporte social inadequado. Caso o paciente se recuse ao tratamento de manutenção ou queira abandonar os fármacos antecipadamente, ele deve ser informado dos riscos e assegurado de que a equipe de saúde estará sempre disponível. A manutenção após episódios depressivos não deve incluir antidepressivos, pois estes não têm eficácia comprovada a longo prazo em bipolaridade e aumentam os riscos de virada maníaca. Apesar disso, em alguns casos podem ser administrados ISRS em suas doses mínimas, associados a terapia cognitivo-comportamental, quetiapina ou lamotrigina. Bipolares do tipo II com depressão recorrente devem ser tratados apenas com lamotrigina a longo prazo. Cicladores rápidos devem ser mantidos com lítio e valproato, sendo a monoterapia com lítio um tratamento de segunda linha e o uso de antidepressivos não recomendado. A combinação de lítio com valproato ou lamotrigina é recomendada para bipolaridade do tipo II. Para todos os casos é recomendado orientar os indivíduos em manutenção quanto a alterações que melhorem sua qualidade de vida, como regularidade nos horários de sono e de alimentação e turnos de trabalho (35).

A Associação Britânica de Psicofarmacologia (BAP) não estabelece distinções entre os tratamentos para episódios maníacos e mistos. Segundo a BAP, para indivíduos que não se encontrem em tratamento de manutenção para transtorno bipolar, o tratamento agudo de episódios maníacos graves ou mistos deve ser realizado, inicialmente, com a administração oral de antipsicóticos ou valproato (pelo rápido efeito antimaníaco). As doses mínimas devem ser aplicadas e a dosagem aumentada de antipsicótico para obtenção de efeito sedativo não deve ser empregada. Para sujeitos com mania menos pronunciada, lítio e carbamazepina podem ser

empregados por períodos curtos. Antipsicóticos atípicos devem ser considerados devido aos seus efeitos adversos serem geralmente mais favoráveis no curto prazo (especialmente em relação a efeitos motores) e às evidências de sua eficácia como agentes antimaniacos. Antidepressivos devem ser reduzidos e descontinuados (36).

O tratamento de longo prazo normalmente envolve lítio, carbamazepina ou valproato, apesar do uso prolongado de antipsicóticos atípicos ter aumentado recentemente. Para indivíduos que apresentem episódios maníacos ou mistos durante a fase de manutenção, é necessário verificar se o controle dos sintomas praticado anteriormente foi adequado, e garantir que a maior dose tolerável do tratamento farmacológico atual esteja sendo oferecida. A combinação de diferentes classes de fármacos é recomendada, considerando as preferências do paciente. Motivos para não adesão (se for o caso) devem ser analisados com profundidade. A ECT pode ser considerada para pacientes graves ou resistentes ao tratamento (além dos pacientes que prefiram ECT e gestantes). Sintomas psicóticos não associados a mudanças do humor devem ser tratados com antipsicóticos. Fármacos usados apenas para o tratamento agudo devem ter suas doses reduzidas e serem então descontinuados após a remissão completa dos sintomas (o que ocorre, geralmente, em três meses). Medicções empregadas para efeitos sintomáticos (como hipnóticos e sedativos) devem ser descontinuados assim que se observe melhora dos sintomas. Fármacos eficazes na prevenção de recaídas são usados com frequência e podem ser ajustados ao tratamento de manutenção (36).

Para a BAP, o tratamento de manutenção após o primeiro episódio maníaco grave é recomendado (apesar da ausência de evidências) pois a história natural do transtorno indica que a prevenção precoce de recidivas pode levar a um melhor prognóstico. A aceitação do tratamento de longo prazo por parte do paciente é essencial para adesão adequada, justificando o oferecimento de alternativas. É recomendado que tratamentos bem sucedidos por vários anos sejam prolongados indefinidamente, visto que o risco de recidiva se mantém alto. Os agentes farmacológicos de manutenção são estabilizadores do humor e devem prevenir recidivas para qualquer dos pólos da doença. A estratégia preferencial é o uso contínuo de estabilizadores de humor, mas o uso agudo de medicações adicionais (como benzodiazepínicos ou antipsicóticos) é necessário quando o estressor está iminente ou presente, quando sintomas de recorrência se manifestam, ou quando a ansiedade é acentuada. A estratégia ideal para o tratamento de manutenção não está bem estabelecida (36).

A primeira escolha para o tratamento de manutenção é o lítio. O tratamento de manutenção (e o lítio em particular) reduzem o risco de suicídio em sujeitos bipolares. Se o lítio for mal tolerado ou pouco eficiente, aripiprazol, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina,

olanzapina, quetiapina e valproato podem ser administrados em monoterapia e, havendo remissão rápida com qualquer um deles, seu uso prolongado é indicado. Caso a monoterapia não seja eficiente e forem observados sintomas subsindrômicos ou recidivantes, a combinação de tratamentos deve ser considerada. Cicladores rápidos são um desafio em particular devido à intensidade de seu transtorno. Não existem recomendações validadas para tais casos, além da observação de que a combinação de fármacos é essencial para muitos pacientes. O risco de recaída permanece alto, mesmo após vários anos de remissão, o que justifica a não descontinuação do tratamento de longo prazo. Intervenções psicossociais são recomendadas, desde que os profissionais envolvidos possuam algum grau de especialização em transtorno bipolar (36).

A Rede Canadense para Tratamentos de Humor e Ansiedade (CANMAT) reconhece os fármacos lítio, divalproato, antipsicóticos típicos e atípicos, carbamazepina e outros agentes, como benzodiazepínicos isolados ou em combinação, como eficazes no tratamento da mania aguda. A rede recomenda que os antidepressivos sejam descontinuados e que outros fatores que possam perpetuar sintomas maníacos, como uso de drogas ilícitas, medicações prescritas ou transtornos endocrinológicos sejam avaliados. O uso de estimulantes como cafeína, nicotina e álcool deve ser reduzido e descontinuado. Estratégias comportamentais e educativas devem ser aplicadas quando for atingida a estabilização do paciente. Para indivíduos maníacos não tratados, ou que estejam recebendo uma medicação que não seja um agente de primeira linha, a terapia deve iniciar com um desses agentes (lítio, divalproato, antipsicótico atípico). Indivíduos que permaneçam instáveis em monoterapia com agentes de primeira linha devem ter a dose da medicação atual otimizada e problemas de não adesão devem ser avaliados antes da troca ou combinação de fármacos (37, 38).

O lítio é recomendado como tratamento farmacológico agudo de primeira linha (nível 1), enquanto o divalproato é equivalente ao lítio e à carbamazepina no tratamento da mania (nível 1). Existem evidências crescentes suportando a eficácia da monoterapia com antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol) para o tratamento agudo de mania (nível 1). A combinação de lítio ou divalproato com vários antipsicóticos atípicos tem se mostrado vantajosa em comparação à monoterapia com lítio e divalproato e mais indivíduos respondem à terapia combinada em comparação com a monoterapia empregando estabilizadores do humor. Por esse motivo, a terapia combinada deve ser considerada como sendo de primeira linha para alguns indivíduos (37, 38).

Quando a terapia com um dos agentes de primeira linha (lítio, divalproato, antipsicótico atípico) em doses ideais for inadequada ou não for tolerada, deve-se troca-lo por fármaco de

primeira linha ou combina-lo a outro fármaco de primeira linha. Com base na eficácia e segurança dos agentes de primeira linha, o uso de agentes de segunda ou terceira linha é recomendado apenas depois que agentes de primeira linha tenham sido aplicados isoladamente ou em combinação. Indivíduos com resposta inadequada aos agentes de primeira linha podem se beneficiar das alternativas de segunda linha, que incluem anticonvulsivantes, como a carbamazepina e a oxcarbazepina, a combinação de lítio com divalproato e a ECT. Uma variedade de agentes, incluindo antipsicóticos convencionais, haloperidol, clorpromazina em combinação com lítio ou divalproato (nível 1), lítio com carbamazepina (nível 2) ou clozapina (nível 3), são recomendados como opções terapêuticas de terceira linha. Apesar de a clozapina ser eficaz em mania aguda, ela deve ser reservada aos indivíduos resistentes a outros tratamentos. Fármacos experimentais devem ser usados apenas como agentes adicionais no tratamento de indivíduos parcialmente refratários a qualquer tratamento padronizado. Exemplos de antimaníacos desse tipo incluem a fenitoína, o levetiracetam, o tamoxifeno, a mexiletina, os ácidos graxos ômega-três, e calcitonina. Devido às escassas evidências de sua eficácia, esses agentes devem ser empregados apenas em combinação com agentes já estabelecidos e apenas a pacientes refratários a todos os outros tratamentos disponíveis. A gabapentina e o topiramato, por sua vez, não são recomendados para o tratamento de mania, por não terem sua eficácia confirmada (37, 38).

Para mania com características psicóticas, poucas evidências sugerem que a psicose prediz uma resposta pior à monoterapia com estabilizadores do humor ou terapia com antipsicóticos atípicos. Para estados mistos, o lítio não é tão efetivo quanto observado para mania clássica, enquanto o divalproato parece ser igualmente eficiente em episódios mistos e de mania. Dados para o uso de antipsicóticos atípicos isolados ou em combinação com lítio ou divalproato são conflitantes, mas, em sua maioria, eles parecem ser tão eficientes em episódios mistos quanto em mania clássica. A carbamazepina parece reduzir os sintomas depressivos em episódios mistos, e também existem evidências de vantagens no uso de ECT. Em cicladores rápidos, a monoterapia com lítio e carbamazepina parece menos eficiente do que em bipolares sem ciclagem rápida. A monoterapia com divalproato ou olanzapina parece ser igualmente eficiente em pacientes com e sem ciclagem rápida. A rede canadense sugere que a combinação de lítio e divalproato melhora a resposta desses indivíduos, enquanto a ECT é eficiente em casos específicos (37, 38).

Ao tratar um episódio depressivo agudo, a escolha entre monoterapia ou terapia combinada deve ser baseada no uso atual e anterior de fármacos pelo indivíduo, assim como outros fatores que possam afetar a segurança e o prognóstico. Em pacientes não medicados, a

terapia deve iniciar com um ou mais dos agentes de primeira linha: lítio (nível 1), lamotrigina (nível 1), lítio ou divalproato mais um ISRS ou bupropiona (nível 2), olanzapina mais um ISRS (nível 2), ou lítio mais divalproato (nível 2). Considerando que a monoterapia com quetiapina também se mostrou eficaz em depressão bipolar aguda, é possível que quetiapina mais um ISRS seja tão eficiente quanto olanzapina mais um ISRS. Indivíduos com recaída depressiva quando em monoterapia com divalproato ou antipsicótico atípico podem se beneficiar da adição de um ISRS, bupropiona, lamotrigina ou lítio. A troca para lamotrigina ou lítio também pode ser adequada (37, 38).

Segundo a CANMAT, o lítio se mantém como terapia de primeira linha recomendada para depressão bipolar aguda, com resposta positiva entre 64% e 100%. A lamotrigina e a combinação de antipsicóticos atípicos com ISRS também se mostraram eficazes nesses casos. A adição de ISRS ao lítio pode ser útil como adjuvante em pacientes bipolares deprimidos que não tolerem altos níveis séricos de lítio ou cujos sintomas sejam refratários a ele. O mesmo é válido para as combinações de lítio com divalproato e lítio ou divalproato com bupropiona. Se a adequação de dose ou adição de um ISRS, bupropiona, lítio ou lamotrigina a um antipsicótico atípico ou divalproato não for eficaz, as alternativas terapêuticas serão guiadas pelos fármacos já em uso pelo indivíduo. Podem-se adicionar ou trocar os agentes de primeira linha ou considerar agentes de segunda linha. A quetiapina com ou sem um ISRS é recomendada como alternativa ou complemento para as terapias de primeira linha, podendo ser considerada um tratamento de segunda linha (em monoterapia ou combinada a um ISRS). Para os indivíduos que não respondem a agentes de primeira e segunda linha, as alternativas de terceira linha incluem monoterapia com (ou a adição de) olanzapina, divalproato ou carbamazepina, e terapia combinada de lítio ou divalproato com pramipexol ou venlafaxina, lítio mais IMAO ou carbamazepina e lítio, divalproato ou antipsicótico atípico mais um antidepressivo tricíclico, assim como ECT. A gabapentina e a clozapina em monoterapia para depressão bipolar não são recomendadas devido à ausência de evidências quanto à sua eficácia (37, 38).

Quanto à terapia de manutenção para o transtorno bipolar, os agentes terapêuticos de primeira linha são o lítio, a lamotrigina, o divalproato e a olanzapina, devido ao maior suporte quanto à sua eficácia. Terapias combinadas são alternativas importantes para os sujeitos que não respondem às monoterapias de primeira linha. Não existem, entretanto, comparações sistemáticas entre a troca de monoterapias e a combinação de tratamentos, e são poucas as evidências de superioridade de alguma combinação em relação às outras. As combinações com alguma eficácia demonstrada incluem lítio com divalproato (nível 2) ou carbamazepina (nível 2), assim como lítio ou divalproato com olanzapina (nível 2) ou risperidona (nível 3). Agentes

terapêuticos de terceira linha para manutenção incluem a clozapina e a ECT. Para os cicladores rápidos, os agentes de primeira linha recomendados são o lítio, a lamotrigina e o divalproato (37, 38).

A síntese de observações acerca dos efeitos de diferentes fármacos em relação aos tipos de THB permite propor preditores de resposta positiva e de resposta negativa aos tratamentos, conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 5. Quadro comparativo dos agentes terapêuticos quanto aos preditores de resposta (adaptado de Yatham et. al., 2013).

Agente	Preditores de resposta	Preditores de não-resposta
Lítio	Mania eufórica Resposta anterior ao lítio Progressão mania-depressão-eutimia Ausência de dano neurológico Ausência de sintomas psicóticos Ausência de abuso de substâncias Poucos episódios	Estado misto Ciclagem rápida Progressão depressão-mania-eutimia Presença de sintomas depressivos Episódios múltiplos Ausência de histórico familiar
Divalproato	Ciclagem rápida Estado misto Múltiplos episódios de humor anteriores Subtipo irritável-disfórico Mania secundária Abuso comórbido de substâncias	Transtornos comórbidos de personalidade Mania mais grave
Carbamazepina	Estado misto Aumento da gravidade da mania aguda Ausência de histórico familiar para transtornos de humor Sintomas em idade precoce Progressão dominada por episódios maníacos	Ciclagem rápida Mais de dez anos de doença
Antipsicóticos atípicos	Sintomas em idade precoce Ausência de abuso prévio de substâncias Ausência de tratamento antipsicótico prévio Ciclagem rápida	

3.2 *Qualidade de Vida*

3.2.1 Conceito teórico

A expressão *qualidade de vida* é muito frequente na literatura e vem sendo utilizada com objetivos diversos, tanto na mídia leiga quanto em publicações científicas. A conceituação da qualidade de vida ao longo do tempo tem partilhado de definições em termos filosóficos, sociológicos e das ciências da saúde. O interesse em avaliar qualidade de vida na área da saúde

surge da necessidade de se estimar uma dimensão de desfechos além da eficácia e segurança (39).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, qualidade de vida é “*a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores nos quais ele vive, e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações*” (40).

Farquhar desenvolve uma classificação ou taxonomia das definições de qualidade de vida, no intuito de organizar os conceitos, identificando elementos comuns e fatores de influência. Na percepção do autor, as definições podem ser classificadas em termos de origem, sendo elas definições de especialistas ou definições leigas. Inicialmente, haveria três tipos principais de definições: (i) aquelas que abordam o conceito de maneira geral ou global; (ii) as que criam subdivisões ou componentes em dimensões; e (iii) os conceitos que focalizam em apenas um ou dois componentes reconhecidos no primeiro tipo de definição. Além disso, existiria um quarto tipo, (iv) combinando elementos das definições anteriores (41).

As *definições globais* incorporam as ideias de satisfação/insatisfação e felicidade/infelicidade na conceituação da qualidade de vida. Nesses casos, o conceito é abordado de maneira generalizada, não identificando componentes existentes e não estabelecendo parâmetros para a avaliação e operacionalização da qualidade de vida. De maneira geral, são as primeiras definições que surgem na literatura. Definem qualidade de vida predominantemente como o grau de satisfação ou insatisfação sentida por pessoas em relação a diversos aspectos de suas vidas. Conceitos como o sentimento de bem-estar, satisfação e felicidade se inter-relacionam na construção de um conceito geral (com sutis variações). Nessa visão, considera-se que qualidade de vida inclui tanto as condições de vida e da experiência de vida, ou seja, parte de fatores internos relacionados com o que o sujeito pensa sobre sua vida, e fatores externos que validam o comportamento, tais como contatos e atividades sociais (41). Ao desenvolver o tema, Shin & Johnson (1978) (42) incluem a auto-avaliação através da comparação em sua definição, enquanto Mendola & Pellegrini (1979) (43) sugerem que a qualidade de vida pode ser definida como “a realização do indivíduo de uma situação social satisfatória dentro dos limites da capacidade física percebida”.

Ainda segundo Farquhar, as *definições com base em componentes* são aquelas que decompõem a qualidade de vida em uma série de partes ou dimensões, ou que identificam certas características consideradas essenciais a qualquer avaliação de qualidade de vida. Os autores que utilizam a definição em componentes iniciaram o processo de operacionalização do

conceito em termos de sua utilização no ambiente de pesquisa. Dentre as dimensões propostas, podem ser encontrados componentes relativos à saúde geral, à funcionalidade, ao nível socioeconômico, à satisfação, à auto-estima e ao julgamento pessoal. As *definições focadas* centralizam o conceito em apenas um componente de qualidade de vida (ou em um pequeno grupo deles). A forma mais comum desse tipo se refere a componentes de saúde e de funcionalidade. Por sua vez, as *definições combinadas* são uma amálgama das definições anteriores. São as mais recentes e incluem os instrumentos de qualidade de vida aplicada à saúde (41).

Para Testa & Simonson, os termos *qualidade de vida* e, mais especificamente, *qualidade de vida relacionada a saúde* referem-se aos domínios físico, psicológico e social da saúde, vistos como áreas distintas que são influenciadas pelas experiências, crenças, expectativas e percepções de uma pessoa (coletivamente referenciadas como “as percepções de saúde”) (Figura 1). Cada um desses domínios pode ser medido em duas dimensões: (i) avaliações objetivas de funcionamento ou do estado de saúde e (ii) percepções mais subjetivas em relação à saúde. Embora a dimensão objetiva seja importante na definição do grau de saúde de um paciente, percepções e expectativas subjetivas do paciente permitem traduzir essa avaliação objetiva para o real valor da qualidade de vida experimentado. Como as expectativas em relação à saúde e à capacidade de lidar com as limitações e incapacidades podem afetar

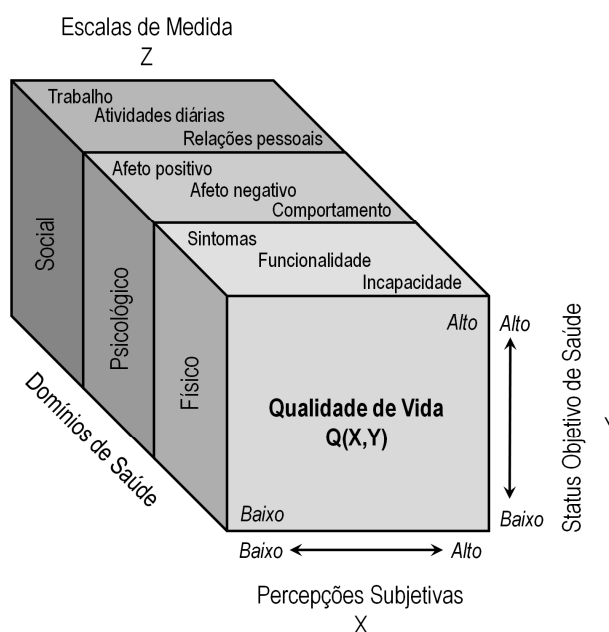


FIGURA 1. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS DIMENSÕES COMPONENTES DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE (ADAPTADO DE TESTA & SIMONSON, 1996).

significativamente a percepção de saúde e a satisfação com a vida de uma pessoa, duas pessoas com o mesmo estado de saúde podem apresentar qualidades de vida muito diferentes (44).

Ainda segundo Testa & Simonson, cada domínio da saúde tem muitos componentes (por exemplo sintomas, incapacidade, capacidade funcional) que precisam ser medidos. Devido a esta multidimensionalidade, há um número quase infinito de estados de saúde, todos com qualidades diferentes, e todos independentes da expectativa de vida. Por exemplo, uma pessoa que recebe ventilação mecânica e que não tem atividade cerebral ou promessa de recuperação não teria mesmo o mais básico em termos de qualidade de vida para cada domínio, apesar de potencialmente poder viver por um tempo indefinidamente longo. Entre tal situação extrema e uma vida totalmente saudável, existe uma série contínua de qualidade de vida que pode ser medida (44).

A qualidade de vida é melhor entendida, de acordo com Cella (1994), como representando a diferença entre o nível funcional real e o padrão ideal de um indivíduo. Os pacientes que são capazes de ajustar suas expectativas são capazes de adaptar-se melhor à sua doença e ao seu tratamento. Portanto, dados dois pacientes com o mesmo nível de comprometimento funcional, o mais cognitivamente flexíveis dos dois relatará uma qualidade de vida superior ao menos flexível (45).

Em vez de ser uma descrição do estado de saúde dos pacientes, para Gill & Feinstein a qualidade de vida é um reflexo da maneira que os pacientes percebem e reagem ao seu estado de saúde e a outros aspectos não médicos de suas vidas. Essas percepções e reações podem ser melhor determinadas se os pacientes forem convidados diretamente a mensurar a sua qualidade da vida global e a importância de itens individuais que afetam sua qualidade de vida (46).

De acordo com a síntese de Smith, Avis & Assmann, as percepções de qualidade de vida são baseadas em um processo cognitivo semelhante ao usado para formular as atitudes e os julgamentos. Este processo envolve: (i) identificar os domínios relevantes que compõem a qualidade de vida; (ii) determinar em qual desses domínios o indivíduo se destaca; e (iii) integrar os julgamentos de domínios separados em uma avaliação global da qualidade de vida. Assim, a qualidade de vida é multidimensional, uma vez que os indivíduos podem avaliar simultaneamente várias dimensões para chegar a um julgamento geral (47).

Estado de saúde, estado funcional e qualidade de vida são três conceitos frequentemente utilizados indistintamente para se referir ao mesmo domínio da “saúde”. Guyatt & Cook

observam que o domínio da saúde varia de aspectos valorizados negativamente da vida, incluindo morte, para os aspectos mais valorizados positivamente, tais como felicidade. Os limites de definição geralmente dependem do porquê se está avaliando a saúde, bem como das preocupações específicas de pacientes, médicos e pesquisadores. Usa-se *qualidade de vida relacionada à saúde* (do inglês *health related quality of life* HRQoL) porque existem aspectos amplamente valorizados da vida que não são geralmente considerados como “saúde”, incluindo renda, liberdade e qualidade do ambiente. Embora renda baixa ou instável, restrição de liberdade, ou ambiente de baixa qualidade possam prejudicar a saúde, esses problemas são muitas vezes distantes de uma preocupação médica ou de saúde (48).

Duas tendências quanto à conceituação do termo na área de saúde são identificadas: qualidade de vida como um conceito mais genérico, e qualidade de vida relacionada à saúde. No primeiro caso, qualidade de vida apresenta uma aceção mais ampla, aparentemente influenciada por estudos sociológicos, sem fazer referência a disfunções ou agravos. Ilustra essa conceituação a que foi adotada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em seu estudo multicêntrico que teve por objetivo principal elaborar um instrumento que avaliasse a qualidade de vida em uma perspectiva internacional e transcultural (40, 49). Um aspecto importante que caracteriza estudos que partem de uma definição genérica do termo qualidade de vida é que as amostras estudadas incluem pessoas saudáveis da população, nunca se restringindo a amostras de pessoas portadoras de agravos específicos (39).

Além do World Health Organization Quality Of Life Assessment - Bref (WHOQOL-BREF) (49), há também instrumentos de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde, de grande utilização em pesquisas e na prática clínica, como o Medical Outcomes Study SF-36 Health Survey (50) e o Sickness Impact Profile (51).

O termo qualidade de vida relacionada à saúde é muito frequente na literatura e tem sido usado com objetivos semelhantes à conceituação mais geral. No entanto, parece implicar os aspectos mais diretamente associados às enfermidades ou às intervenções em saúde. Os instrumentos de mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde tendem a manter o caráter multidimensional e avaliam ainda a percepção geral da qualidade de vida, embora a ênfase habitualmente recaia sobre sintomas, incapacidades ou limitações ocasionados pela enfermidade, ou seja, sobre a medida de funcionalidade (39).

3.2.2 Instrumentos de medida

Existe uma inúmera quantidade de instrumentos para avaliação de qualidade de vida disponíveis na literatura científica. Desde aqueles que avaliam do ponto de vista sociológico, aos que são utilizados nos estudos da área da saúde, como os instrumentos de qualidade de vida geral, de qualidade de vida relacionada à saúde e de qualidade de vida relacionada a doenças específicas (8).

3.2.2.1 *Qualidade de vida geral*

Como instrumentos que visam avaliar a qualidade de vida de forma mais global, essas ferramentas fornecem dimensões de compreensão sobre o bem-estar, satisfação, realização, vontades e anseios de uma pessoa, em relação aos mais diversos aspectos de suas vidas. Utilizam-se de domínios variados delimitando o entendimento dessas dimensões, de forma a atribuir valores com pesos igualitários a cada um deles. É exemplo de instrumento dessa ordem o WHOQOL-BREF (8).

World Health Organization Instrument To Assess Quality Of Life-Bref (WHOQOL - BREF): É uma versão reduzida do instrumento da Organização Mundial de Saúde para avaliar Qualidade de Vida, de 100 questões (WHOQOL-100). Este instrumento foi desenvolvido concomitantemente em 15 centros internacionais, tendo sido validado para a língua portuguesa. A versão de 26 itens abrange quatro domínios (físico, psicológico, relações sociais e ambiente). Há quatro escalas para avaliação de intensidade, capacidade, frequência e avaliação, variando os escores de zero a quatro (39, 49).

3.2.2.2 *Qualidade de vida relacionada à saúde*

Os instrumentos de qualidade de vida relacionada à saúde se diferem dos de qualidade de vida geral por levarem em consideração o impacto da saúde no contexto da qualidade de vida. Dessa forma, são medidos e avaliados domínios que consideram características ligadas à funcionalidade dos processos de saúde-doença, sendo assim, limitações impostas por tratamentos e condições clínicas são valorizadas em detrimento de aspectos sociais ou ambientais. Alguns instrumentos muito utilizados se encontram nessa categoria, como o Medical Outcomes Study Short-Form 36 (SF-36), o Sickness Impact Profile (SIP), o Quality of Well-Being Scale (QWB), o Nottingham Health Profile (NHP) (8, 39, 50, 52, 53).

Medical Outcomes Study Short-Form 36 (SF-36): É um instrumento genérico padronizado desenvolvido para abordar conceitos de saúde geral não específicos para qualquer condição clínica. O SF-36 é constituído de 36 questões, divididas em oito domínios (capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental). Os escores variam de 0 a 100, sendo 0 o estado de saúde menos favorável e 100 o mais favorável. Possui validade comparável a outros instrumentos e é amplamente utilizado (6, 39, 50).

3.2.2.3 Qualidade de vida relacionada a uma doença específica

São instrumentos de avaliação que consideram a qualidade de vida de um indivíduo portador de uma condição clínica específica. Os instrumentos variam de acordo com as condições estudadas, sejam elas na área de cardiologia, pneumologia, reumatologia, entre outras. Na psiquiatria também são encontrados instrumentos para avaliação de qualidade de vida para patologias específicas, o Adult ADHD Quality-of-Life Scale (AAQoL), o Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS) e o Quality of Life in Depression Scale (QLDS) são exemplos desse tipo de instrumento (8, 39, 54, 55, 56).

3.2.3 Utilidade

Em economia da saúde, utilidade são valores cardinais que refletem as preferências do indivíduo para resultados de saúde diferentes. São medidos em uma escala de intervalo com 0 refletindo estados de saúde equivalentes a morte e 1 refletindo o estado de saúde perfeita. A utilidade é normalmente combinada com estimativas de sobrevivência para gerar anos de vida ajustados para qualidade de vida (QALY) para uso em análises de custo-utilidade de intervenções em saúde. Os QALYs são uma maneira de expressar os pressupostos de quantidade e qualidade de vida em uma única medida e, permitem que diferentes intervenções para diferentes condições possam ser comparadas em termos de efetividade (57, 58).

Medidas de utilidade consistem em dois componentes principais:

- (I) a definição e a descrição de um conjunto de estados de saúde de interesse;
- (II) a avaliação desses estados de saúde (isto é, a medida da força de preferência para cada estado de saúde).

Esses componentes podem ser aplicados de duas maneiras – (i) medição direta de utilidades a partir de estados de saúde para uma condição específica de saúde; (ii) medição indireta das utilidades, realizada através da aplicação de algoritmos de utilidade genéricos ou de doença específica baseados em questionários de preferência ou pelo mapeamento de um instrumento de qualidade de vida, tais como o EQ - 5D (EuroQol 5 dimensões) (57, 59).

3.2.3.1 Conceituação

O termo “utilidade” tem sido utilizado por vários séculos, por uma variedade de disciplinas, e com um grande número de significados diferentes. Desta forma, se estabelece um potencial significativo para confusão e incompreensão. De forma ampla, o termo sempre foi empregado como sinônimo de preferência: quanto mais preferível um desfecho, maior a utilidade associada a ele. As diferenças de significado surgem quando se tenta definir o conceito de forma mais precisa e, especialmente, quando se tenta medi-lo. Preferências mensuráveis podem ser ordinais ou cardinais. Para preferências ordinais, os desfechos precisam ser apenas colocados em ordem, sendo permitidos empates, de mais preferido a menos preferido. Para preferências cardinais, um número precisa ser vinculado ao desfecho, representando de alguma forma a força da preferência associada a este desfecho em relação aos outros. Tais números devem ser medidos de forma a enquadrarem-se em uma escala de intervalo, de duas maneiras. Primeiro, em termos da teoria de medidas, a escala deve ser uma escala intervalar, como, por exemplo, a escala de temperatura em graus Fahrenheit, que não possui um zero natural e é única sob transformação linear positiva. Segundo, no sentido em que o intervalo entre 0,2 e 0,3 tenha o mesmo significado para o indivíduo que o intervalo entre 0,8 e 0,9 (57).

3.2.3.2 Teoria da utilidade, valores e preferências

Muitas pessoas empregam os termos “utilidade”, “valor” e “preferência” de forma intercambiável, mas existem diferenças entre eles. Preferência é um termo guarda-chuva que descreve o conceito geral, enquanto utilidades e valores são diferentes tipos de preferências. Os desfechos dependem das medidas realizadas. Existem dois aspectos-chave no processo de mensuração. Um está associado à maneira como a questão é enquadrada, especialmente se os desfechos em questão são certezas ou incertezas, enquanto o outro está associado à maneira empregada para questionar os sujeitos, especificamente se estes forem solicitados a realizar uma tarefa de avaliação baseada em subjetividade ou escolha (57).

Considere um sujeito sendo perguntado a respeito de sua preferência em relação a desfechos em saúde, onde cada desfecho é uma trajetória específica para toda a vida, ou seja, cada desfecho descreve uma trajetória de hoje até a morte, consistindo em um ou mais estados de saúde por períodos específicos de tempo. Essa é, na realidade, o caso mais geral de mensuração de preferências para desfechos em saúde e todas as mensurações de preferência por estados de saúde usam, ou deveriam usar, este formato. Mesmo a medida de preferências para estados temporários individuais, como uma semana de hospitalização devido a um episódio grave de alguma doença, não pode ser realizada de forma isolada em relação aos eventos consequentes. Os eventos consequentes devem sempre ser descritos de forma explícita. Do contrário, o sujeito assumirá algo de forma implícita e isso afetará a mensuração de maneiras desconhecidas. Uma questão enquadrada como certeza pediria ao sujeito que comparasse dois ou mais desfechos e escolhesse entre eles ou os colocasse em uma escala. Ao pensar em cada desfecho, seria solicitado ao sujeito que considerasse que cada desfecho ocorreria como certeza. Não existem incógnitas ou probabilidades na maneiras como os vários futuros são descritos. Uma questão enquadrada como incerteza pediria ao sujeito que comparasse duas ou mais alternativas, com pelo menos uma delas contendo incerteza, ou seja, contendo probabilidade. A diferença entre esses dois métodos de questionamento é de que o método de certeza não capta a atitude do sujeito em relação aos riscos, enquanto o método de incertezas o faz (57).

A atitude em relação ao risco (*risk attitude*) é um conceito em mensuração de preferências e teoria da utilidade. A noção intuitiva é de que, se uma pessoa evita alternativas mais arriscadas em favor das menos arriscadas, ela é avessa ao risco. Se ela é indiferente, ela é neutra ao risco, e se preferir situações arriscadas, ela busca o risco. Matematicamente, o conceito só pode ser operacionalizado quando preferências são medidas em relação a desfechos que são, eles mesmos, medidos em uma escala de intervalo. Desta forma, a definição é que se um sujeito prefere o valor esperado para uma alternativa incerta em vez da própria alternativa incerta, o sujeito é avesso ao risco. Indiferença entre as duas representa neutralidade ao risco, enquanto a preferência pela aposta indica uma atitude de busca por riscos (57).

Por exemplo, um sujeito que prefere a certeza de receber \$100 em vez de uma aposta 50/50 podendo receber \$0 ou \$200 seria considerado avesso ao risco em relação ao dinheiro. Por outro lado, se o sujeito for indiferente entre as duas opções, ele seria considerado neutro ao risco, e se preferisse a aposta, se diria que ele busca o risco. De forma similar, um sujeito que avaliasse três desfechos de saúde, A, B e C, em uma escala análogo-visual (VAS) como valendo 0,4, 0,6 e 0,8 e então preferisse o desfecho B com certeza em vez de uma aposta 50/50 podendo

chegar aos desfechos A ou C, seria considerado avessa ao risco em relação a valores. De forma idêntica ao descrito para o dinheiro, se o sujeito for indiferente, ele será classificado como neutro ao risco, e se preferir a aposta, será classificado como alguém que busca o risco (57). A atitude em relação ao risco no que diz respeito a valores é algumas vezes chamada de atitude de risco relativa (*relative risk attitude*) para diferenciá-la da atitude em relação ao risco em respeito a consequências fundamentais como dinheiro ou anos de vida saudável (60).

3.2.3.3 Métodos de medida de utilidade

As técnicas de medida de utilidade partem do pressuposto de que é possível atribuir um valor mensurável a estímulos sensoriais abstratos. Nessa lógica, a unidade de medida é um estado de saúde – um ‘estímulo’ e não um indivíduo (61).

Nas medição direta, os valores são obtidos diretamente da escala de medida, sem transformações; ou seja, o resultado obtido representa o valor da preferência para aquele estado de saúde. As principais formas de mensuração direta de preferências são o *standard gamble* (‘jogo padrão’ SG), o *time trade-off* (‘troca pelo tempo’ TTO) e a escala análogo-visual (VAS) (57, 62).

O SG envolve uma escolha entre um desfecho de certeza e um outro de incerteza, na qual o estado de saúde sendo avaliado no desfecho de certeza é intermediário em termos de preferência em relação ao melhor e ao pior estado. Na aplicação prática, os sujeitos são questionados a fazer escolhas pensando em probabilidades – utilizando-se de um quadro, onde probabilidades vão variando de forma a modificarem as chances de ocorrência do melhor estado e do pior estado, o sujeito é questionado entre aceitar a ‘aposta’ apresentada, seguir com o estado de saúde de certeza ou se posicionar como indiferente em relação as alternativas (58, 62).

Para a técnica do TTO também é apresentada uma escolha, entretanto, nessa situação são dois cenários de certeza. Ao indivíduo é questionado quanto tempo de vida ele estaria disposto a ‘abrir mão’ a fim de ficar em um estado de saúde perfeita comparado a um estado de saúde intermediário. Através de um quadro que varia o tempo a ser trocado são sequencialmente oferecidas as alternativas de permanecer um tempo t no estado de saúde intermediário, seguido de morte; ou de permanecer um tempo $x < t$ em saúde perfeita, seguido de morte. A tarefa é realizada até que o indivíduo se torne indiferente as alternativas (58, 62).

A escala análogo-visual é representada através de uma régua de valores de 0 a 100, na qual o sujeito deve localizar o estado de saúde mais elevado e o mais baixo - em seguida lhe são apresentados estados intermediários, os quais devem ser ordenados na escala identificando-os conforme suas preferências (57, 58).

Por fim, os métodos indiretos correspondem a questionários para os quais as respostas podem ser transformadas em escores de utilidade. Esses instrumentos são desenvolvidos a partir de modelos matemáticos que permitem a sua correspondência com os valores das medidas diretas utilizadas durante o processo de validação dos questionários na população geral (57, 61).

3.3 Qualidade de Vida e THB

Existe um número expressivo de pesquisas que avaliam a relação complexa entre qualidade de vida e transtornos psiquiátricos. Já não é recente o uso desse tipo de desfecho para avaliar a efetividade de tratamentos e propostas terapêuticas e, isso não é diferente na psiquiatria. As avaliações de qualidade de vida permitem obter informações quanto a aspectos mais amplos da saúde - a influência de condições clínicas em características subjetivas da percepção dos indivíduos sobre si mesmos (39).

A OMS identifica o transtorno bipolar (THB) como a sexta causa de anos de vida ajustados para incapacidade (disability-adjusted life years DALY) entre pessoas de 15 a 44 anos mundialmente (63). Na literatura, os estudos tendem a focar na avaliação de diferenças na qualidade de vida entre transtornos do humor e outros transtornos psiquiátricos, geralmente, por meio de desenhos transversais ou com amostras por conveniência (64). Esses estudos costumam indicar que a redução em qualidade de vida é maior nos indivíduos bipolares em comparação com depressivos unipolares, com transtornos de ansiedade, com dependência química ou com dor crônica (64, 65, 66, 67).

Um estudo da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) com jovens adultos avaliou a qualidade de vida em indivíduos de um recorte populacional. As principais conclusões deste estudo diz respeito a perda observada em todos os domínios de qualidade de vida entre os adultos jovens que exibiam algum transtorno do humor, em comparação com a população em geral. Além disso, o impacto na qualidade de vida parece ser maior entre aqueles que apresentavam episódio misto, seguidos de depressão. Este achado, segundo o autor, faz sentido

na prática clínica porque os episódios mistos são menos adaptativos devido a gravidade e sobreposição de sintomas. Além disso, ressalta que depois de episódios mistos, episódios depressivos tinham o maior impacto na qualidade de vida, talvez devido a sensação de dor, incapacidade funcional e dificuldade de relações sociais comuns em condições depressivas (64).

Dean *et al.* em 2004 revisaram estudos que avaliavam a qualidade de vida relacionada a saúde e o transtorno bipolar. O impacto da doença na qualidade de vida na maioria dos estudos encontrados era, no mínimo, comparável ao do transtorno depressivo. Um sumário das principais conclusões dos estudos revisados pode ser encontrado na Tabela 6 (68).

Em revisão de 2005, Michalak e colaboradores avaliaram 28 estudos que estimavam valores de qualidade de vida em pacientes bipolares. Apesar da busca extensiva, os autores observaram a existência de diversos estudos sobre qualidade de vida em indivíduos com depressão maior e poucos estudos com pacientes bipolares puderam ser encontrados. Uma das dificuldades inferidas talvez seja pela ausência de instrumentos de qualidade de vida específicos para o transtorno ou, também, pela falta de confiabilidade que se pode ter de medidas auto-aplicadas em sujeitos em fase maníaca (69).

Em 2012, *IsHak* e colaboradores realizaram uma revisão sistemática sobre avaliações de qualidade de vida relacionada a saúde em portadores de THB. Dos 1959 artigos encontrados, apenas 30 foram selecionados para análise final. Os principais achados do estudo estiveram relacionados ao efeito significativamente negativo da presença do THB nos resultados de qualidade de vida, de forma mais importante naqueles indivíduos com alta prevalência de condições comórbidas. Apesar disso, foi verificado que os escores de HRQoL tiveram um aumento expressivo após as intervenções de tratamento. Segundo a revisão, todos os tratamentos com estabilizadores de humor tradicionais foram associados à melhora na HRQoL, assim como o uso de antipsicóticos atípicos. Dos estudos que avaliaram psicoterapias para o tratamento do THB, em geral, todas as modalidades psicoterápicas conseguiram elevar a HRQoL dos indivíduos, especialmente, quando em combinação com abordagens psicofarmacológicas. As tabelas 7 e 8 apresentam um síntese dos resultados individuais dos estudos presentes nessa revisão (63).

Tabela 6. Comparação de qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) entre indivíduos bipolares e unipolares (1989-2004) (adaptada de Dean et al., 2004)

Referência	Desenho do estudo	Instrumento de medida de qualidade de vida	Resultados
Marneros et al., 1989	Coorte prospectiva	GAF	Indivíduos bipolares e unipolares apresentaram valores similares durante o seguimento (média de 25,6 anos).
Harrow et al., 1990	Coorte prospectiva	Escala LKP	Indivíduos bipolares e unipolares apresentaram níveis gerais de funcionamento similares um ano após internação
Goldberg et al., 1995	Coorte prospectiva	Escala LKP	Indivíduos bipolares e unipolares apresentaram melhoras similares com 2 e 4,5 anos de seguimento
Bromet et al., 1996	Coorte prospectiva	GAF	Indivíduos bipolares apresentaram valores maiores
Cooke et al., 1996	Transversal	MOS SF-20	Indivíduos bipolares e unipolares apresentaram valores similares
Atkinson et al., 1997	Transversal	QOLI	Pacientes bipolares e com depressão unipolar apresentaram valores similares
Benazzi, 1997	Transversal	GAF	Indivíduos bipolares tipo II e unipolares apresentaram valores similares no tempo inicial
Russo et al., 1997	Coorte prospectiva	QOLI	Pacientes bipolares e unipolares não apresentaram valores significativamente diferentes
Benazzi, 1999	Transversal	GAF	Indivíduos bipolares e unipolares apresentaram valores similares
Bartels et al., 2000	Coorte retrospectiva	GAF	Pacientes idosos bipolares e com depressão unipolar não apresentaram valores significativamente diferentes

Tabela 7. Impacto do transtorno bipolar na qualidade de vida (2000-2012) (adaptada de IsHak et al., 2012)

Referência	Desenho do estudo	N	Instrumento de medida de qualidade de vida	Resultados
Arnold et al., 2000	Caso-controle	40 THB, 30 lombalgia, 2474 amostra populacional	SF-36	Indivíduos com THB apresentaram componente mental mais baixo e componente físico mais alto do que os indivíduos com lombalgia na SF-36
Vojta et al., 2001	Transversal	86	SF-12	Pacientes com sintomas depressivos ou mistos apresentaram os menores valores para SF-12
Sierra et al., 2005	Caso-controle	50	SF-36	Bipolares com valores significativamente menores em todos os domínios em relação aos controles
Hayhurst et al., 2006	ECR	221	EQ-5D	O estágio depressivo do THB foi particularmente associado com baixa qualidade de vida, qualidade de vida aumentou conforme os sintomas depressivos diminuíram; todos os estágios do THB tiveram escores mais baixos que os da população em geral
Michalak et al., 2006	Transversal	35 THB, 5 cuidadores, 12 profissionais da saúde	Auto relatado	THB com efeito negativo em todos os domínios relatados (educação, vocação, finanças, relações sociais e íntimas); suporte social foi considerado de maior importância para qualidade de vida pelos pacientes
Zhang et al., 2006	Transversal	2000	Q-LES-Q e SF-36	Sintomas depressivos do THB foram preditores fortes de prejuízo para qualidade de vida, com valores mais baixos nos domínios físico e mental do SF-36 e valores gerais de Q-LES-Q
Awad et al., 2007	Transversal	1214 THB confirmado, 990 depressão confirmada, 166 THB com diagnóstico errôneo prévio para depressão unipolar	SF-8 e PGWB	Pacientes THB diagnosticados como depressão maior apresentaram piores escores de qualidade de vida do que pacientes com diagnóstico correto para depressão maior ou THB

Dias et al., 2008	Caso-controle	70 THB, 50 controles sadios	WHOQOL-BREF	Sintomas depressivos foram preditores fortes de prejuízo para qualidade de vida nos domínios físico, psicológico e ambiental
Gutiérrez-Rojas et al., 2008	Caso-controle	108 THB, 1200 população geral	SF-36	Bipolares apresentaram escores mais baixos nos domínios físico e mental da qualidade de vida; pacientes com sintomas depressivos apresentaram maior prejuízo à saúde mental
Yen et al., 2008	Caso-controle	96 THB em remissão, 96 esquizofrênicos em remissão, 106 controles sadios	WHOQOL-BREF	Indivíduos com THB e esquizofrênicos apresentaram piores escores de qualidade de vida que o grupo controle
Freeman et al., 2009	Transversal	529	KINDL	Jovens com THB e seus cuidadores apresentaram valores de qualidade de vida mais baixos na escala total quando comparados a jovens com asma, obesidade, dermatite atópica, artrite, cirurgia cardíaca na infância, dependência de oxigênio e transtornos psiquiátricos crônicos (comportamentais e depressão)
Saarni et al., 2010	Observacional	8028	EQ-5D e EQ-15D	Pacientes com transtorno esquizoafetivo apresentaram os valores mais baixos de qualidade de vida; THB e esquizofrenia foram associados a perdas maiores em qualidade de vida em comparação a outros transtornos psiquiátricos

Tabela 8. Impacto de intervenções para tratamento do transtorno bipolar na qualidade de vida (2001-2012) (adaptada de IsHak et al., 2012)

Referência	Desenho do estudo	N	Instrumento de medida de qualidade de vida	Resultados
Patelis-Siotis et al., 2001	Ensaio aberto	49	GAF	Após 14 semanas de tratamento em grupo com TCC, os escores na escala foram significativamente maiores em relação ao tempo inicial, entretanto, os sintomas de humor não se modificaram
Dogan & Sabanciogullari, 2003	ECR controlado por placebo	26	WHOQOL-BREF	Após 3 meses, o grupo intervenção (lítico-educação) apresentou maiores escores de qualidade de vida e maior adesão ao tratamento
Keck Jr et al., 2003	ECR duplo-cego controlado por placebo	210	GAS	Pacientes com THB receberam ziprazidona ou placebo por 21 semanas; houve melhora dos escores de qualidade de vida sustentada em avaliação após 3 e 21 semanas no grupo tratado e comparação ao grupo placebo
Revicki et al., 2003	ECR duplo-cego	120 (63 divalproato, 57 olanzapina)	Q-LES-Q	Pacientes THB I foram acompanhados em ambos grupos de tratamento para mania aguda por 21 dias; não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos; o custo do grupo tratado com divalproato foi menor que o do grupo tratado com olanzapina
Namjoshi et al., 2004	ECR	336 (224 olanzapina, 112 placebo)	Escala QLI	Pacientes com THB I receberam olanzapina ou placebo como tratamento adjuvante por 6 semanas; o grupo da olanzapina apresentou melhora na qualidade de vida em relação ao grupo placebo
Michalak et al., 2005	Ensaio aberto	57	Q-LES-Q	Estudo de psicoeducação com pacientes THB eutímicos acompanhados por 8 semanas; valores de qualidade de vida forma significativamente maiores após a intervenção de psicoeducação
Hirschfeld et al., 2006	ECR duplo-cego controlado por placebo	359 em 3 semanas, 283 em 9 semanas	GAS	Em todos os períodos avaliados o grupo de monoterapia com risperidona para mania aguda apresentou melhora significativa nos escores em relação ao grupo placebo

Zarzar et al., 2007	Ensaio aberto	1175	Q-LES-Q	Lamotrigina em monoterapia ou em adjuvância com outro estabilizador foi utilizada por 12 semanas; apresentando melhoras significativas na qualidade de vida; o tratamento adjuvante apresentou melhores escores do que a monoterapia
Endicott et al., 2008	ECR duplo-cego controlado por placebo	1051	Q-LES-Q	Quetiapina em monoterapia foi efetiva o tratamento de sintomas agudos depressivos em pacientes com THB I e II; melhores escores de qualidade de vida forma obtidos no grupo utilizando doses mais elevadas da medicação (600mg/dia) em 8 semanas
Zaretsky et al., 2008	Ensaio aberto randomizado	79	Q-LES-Q	O efeito de TCC combinada a psicoeducação foi comparado à psicoeducação isolada em pacientes THB; pacientes que receberam a combinação apresentaram uma melhora maior em seus escores de qualidade de vida que os pacientes que receberam apenas psicoeducação
Bastiaens, 2009	Ensaio aberto	46	HALFS	Pacientes jovens (6-17 anos) com THB forma tratados com aripiprazol ou ziprazidona por 2 meses; foi observada melhora de 41% em relação ao tempo inicial na qualidade de vida após 2 meses de tratamento com ambas medicações

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos Gerais

Avaliar efetividade, utilidade e a qualidade de vida de uma intervenção sistematizada e sequencial em pacientes bipolares em episódio misto, em ambulatório especializado de psiquiatria no SUS.

4.2. Objetivos Específicos

- (1) Aferir a efetividade das etapas de tratamento presentes no algoritmo de intervenção para pacientes bipolares em episódio misto;
- (2) Avaliar os escores de qualidade de vida aferidos pelo SF-36 e pelo WHOQOL-BREF para a intervenção;
- (3) Avaliar os escores de utilidade aferidos pelo SF-36 nesta população para a intervenção.

5. MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Ensaio clínico pragmático randomizado.

5.2 Amostra

Os dados coletados são provenientes de uma amostra de pacientes com diagnóstico de THB tipo I, em episódio misto atual, pelos critérios do DSM-IV-TR, atendidos no ambulatório de pesquisa do Programa de Ensino e Pesquisa em Transtorno do Humor (PROPESTH) do Hospital Psiquiátrico São Pedro (HPSP), em Porto Alegre, de 2009 a 2014.

5.3 Critérios de inclusão

- a) Indivíduos com idades entre 18-65 anos;
- b) THB I episódio atual misto;
- c) Ser capaz de compreender e preencher instrumentos auto aplicados;
- d) Estar apresentando sintomas nos últimos 30 dias;
- e) Pacientes com dependência química com período de abstinência de pelo menos 30 dias.
- f) Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após esclarecimentos fornecidos pela equipe responsável e ter demonstrado capacidade de entendimento das informações contidas no documento.

5.4 Critérios de exclusão

- a) Indivíduos portadores de Síndrome Cerebral Orgânica (SCO);
- b) Gestantes ou lactantes;
- c) Sujeitos com indicação de internação psiquiátrica.

5.5 Instrumentos de avaliação

Os instrumentos utilizados se encontram descritos nos artigos presentes nesta dissertação (item 6, página 43), anexos 9.2 (páginas 82-102).

5.6 Descrição do estudo

Os sujeitos foram selecionados por recrutamento através de referências recebidas da rede de saúde pública do município de Porto Alegre, sendo avaliados por instrumentos de rastreamento, entrevistas semiestruturada e clínica realizadas por equipe treinada. Após inclusão, os indivíduos foram randomizados para recebimento das intervenções presentes no protocolo assistencial para episódios mistos do PROPESTH. Todos os pacientes incluídos foram acompanhados quinzenalmente por residentes de psiquiatria do HPSP, supervisionados por psiquiatra sênior. Durante o acompanhamento foram aplicadas as escalas de seguimento de sintomas a cada 4 semanas e instrumentos de avaliação de qualidade de vida a cada 8 semanas.

A resposta ao tratamento foi estabelecida quando os pacientes alcançaram 50% de redução nos escores das escalas de sintomas, em relação aos valores de entrada no estudo. O critério de resposta foi utilizado para definir a progressão dos sujeitos nos passos presentes do protocolo. Após 18 semanas consecutivas em resposta os indivíduos foram considerados estáveis e receberam alta referenciada do programa.

Detalhamento da logística e das intervenções pode ser encontrado nos artigos descritos na dissertação (item 6, página 43). O protocolo assistencial empregado pelo PROPESTH se encontra descrito no anexo 9.4 (página 111).

6. RESULTADOS

6.1 Artigo 1

Bipolar disorder mixed episodes: a pragmatic trial of a public health treatment effectiveness.

Em processo de submissão.

Title: Bipolar disorder mixed episodes: a pragmatic trial of a public health treatment effectiveness.

Authors: Sandro René P.S. Miguel, MD & Ana Flávia B.S. Lima, PhD; Luciane N. Cruz, PhD; Mírian Cohen, MD; Jacques J. Zimmermann, MSc; Flávio M. Shansis, MSc; Patrícia K. Ziegelmann, PhD; Marcelo P. A. Fleck, PhD.

Authors affiliations: Institute for Health Technology Assessment, Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil (Sandro René P.S. Miguel, Ana Flávia B.S. Lima, Luciane N. Cruz, Mírian Cohen, Jacques J. Zimmermann and Patrícia K. Ziegelmann). Program for Research and Training in Mood Disorders, Melanie Klein Outpatient Clinic, Hospital Psiquiátrico São Pedro, Porto Alegre, RS, Brazil (Sandro René P.S. Miguel, Ana Flávia B.S. Lima, Flávio M. Shansis, Mírian Cohen and Jacques J. Zimmermann). Department of Statistics, Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil (Patrícia K. Ziegelmann). Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil (Marcelo P. A. Fleck).

Sources of financial and material support: The research was supported by grant from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Conflict of interest declaration: All authors declare that they have no conflicts of interest.

Corresponding author: Sandro René P.S. Miguel, Institute for Health Technology Assessment, Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2359 – prédio 21 sala 507, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre 90035-903, RS, Brazil. Tel/fax: +55 51 3359-6325 (sandropsm@gmail.com).

Role of the sponsor: The funder had no role in the design of the study; in the collection, analysis, and interpretation of the data; and in the preparation of the manuscript.

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the effectiveness of an algorithm for the treatment of mixed episodes of BD using the medications available under the Unified Health System (SUS) in Brazil. **Methods:** Were included 107 individuals with BD in a current mixed episode - assessed biweekly for the outcomes of response and remission. The subjects were randomly assigned to start treatment with lithium, valproic acid or carbamazepine, following a clinical protocol proposed by the Program for Research and Training in Mood Disorders (PROPESTH) at Hospital Psiquiátrico São Pedro in Porto Alegre - Brazil. Eligibility screening instruments, semi-structured interview, and clinical psychiatric evaluation were used for diagnosis. To measure response and remission Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) and Young Mania Rating Scale (YMRS) scales of symptoms were used. The parameter of 50% or less in the symptom scales was used to define responses, as assessed by Kaplan-Meier curves analysis of time-event. None of the treatment steps were evaluated individually. All analyses assessed the algorithm as a whole. Stratified data for first treatment choice is presented. **Results:** For the main outcome, response to treatment, all interventions proposed were proven to be effective, with no difference in response time for any of them. **Discussion:** BD individuals with mixed episode often face contradictory symptoms, and these inherent difficulties are the main obstacles to stabilize such condition. The findings presented in this study shows that the treatments available on the SUS are able to reduce the overall burden of disease in terms of symptom reduction.

Key-words: Bipolar disorder, mixed episodes, effectiveness, public health.

Introduction

Bipolar disorder (BD) is a chronic psychiatric condition with a variable course and significant impact on peoples' social, occupational, general activities and wellbeing.¹ BD is characterized by episodes of depression and mania. However, it has been observed that this dichotomous definition is not so usual - many subjects have a variable set of symptoms, a composition of both manic and depressive manifestations. These presentations are collectively called mixed states.² The criteria for defining mixed states are not yet a consensus in the scientific literature, there is a heterogeneity of concepts and classifications.³ For this reason, many studies have difficulty evaluating this group of individuals, often grouping them with manic subjects in the analyzes.⁴⁻⁶ Although there are effective drug and psychosocial interventions for patients with bipolar disorder⁷⁻¹², lesser data for mixed episodes treatment is available, and least in a public health perspective. Mixed episodes seem to be associated with poor outcome, increased suicidal risk, less favorable response to lithium, later occurrence in the course of the illness, longer episodic duration with less frequent interepisodic remission, more substance abuse comorbidity, and more severe general psychopathology.¹³⁻¹⁵

Bipolar disorder has a lifetime occurrence rate of 0.3–1.5% in different countries and 1-year prevalence rates of 1.2–1.3%.^{2,3} Among bipolar patients, more than 40% present with at least one mixed affective episode during the course of their illness.¹⁶ For Vieta and Morralla, the prevalence estimations of mixed episodes are: 12.9% based on DSM-IV-TR, 9.0% according to ICD-10, 16.7% according to McElroy criteria, and 23.2% according to clinical judgment.¹⁷ For treatment purposes, bipolar disorder is divided into two stages: acute and maintenance.² Lithium is the standard treatment for acute mania, and its effectiveness is heavily supported by experimental evidence.^{10,18-20} Rigorous studies over the past 40 years involving hundreds of patients have repeatedly shown the efficacy of lithium therapy, with approximately 80 percent of subjects responding favorably. For those who do not, several other drugs and nonpharmacologic therapies are available that have shown high success rates in well-standardized trials.²¹ The anticonvulsant drug carbamazepine has been associated with improved symptoms in approximately 60 percent to 70 percent of subjects in double-blind trials comparing it against placebo, neuroleptics, and/or lithium, for maintenance treatment.²² Valproate, another anticonvulsant, has been shown to be comparable to lithium and superior to placebo in treating acute mania in several double-blind, placebo-controlled trials.²⁰ Little is

known of the efficacy of treatments for mixed episodes alone, the combined knowledge available in the literature estimates similar rates as those of mania.

The present pragmatic trial study assessed time until response of treatment interventions with traditional mood-stabilizers throughout a clinical guideline for BD mixed episodes as a mean to evaluate real life effectiveness in the Unified Health System (SUS) care of Brazil.

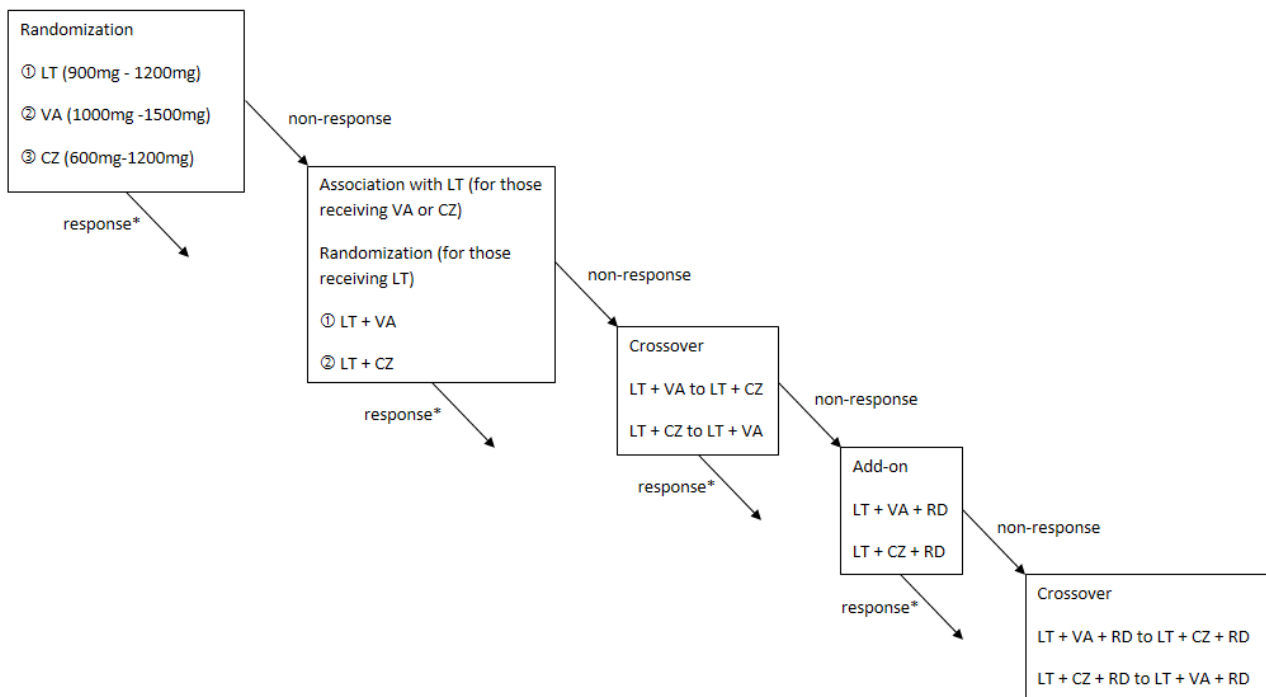
Methods

The study was designed as a randomized pragmatic clinical trial, and was derived from a larger study conducted to evaluate the cost-effectiveness of mood disorders treatment on a public health setting. It took place at the Hospital Psiquiátrico São Pedro in Porto Alegre, Rio Grande do Sul province, Brazil. The evaluated population was comprised of 107 subjects diagnosed as type 1 BD with mixed episode, according to DSM-IV-TR criteria, treated at the research outpatient clinic of the Programa de Ensino e Pesquisa em Transtornos do Humor (PROPESTH). All subjects provided written informed consent to participate in the study protocol, which was approved by the institutional ethical board. The criteria for inclusion of subjects in the study were (a) age ranging from 18 to 65 years; (b) type 1 BD under current mixed episode; (c) full capacity to understand and answer self-applied instruments; (d) evident symptoms in the last 30 days; (e) abstinence of at least 30 days for drug-addicted patients. The criteria for exclusion of subjects were (a) presence of Organic Brain Syndrome (OBS); (b) pregnant or nursing women; (c) psychiatric hospitalization criteria.

Patients were evaluated fortnightly in respect to treatment response when under regular clinical appointments at PROPESTH. To assess treatment effectiveness, response and symptom remission criteria were used. Subjects were considered as treatment respondents when they presented a decrease of at least 50% in the HRSD and YMRS symptom scales in comparison to baseline. Absence of symptoms in the aforementioned scales for at least 18 consecutive weeks was considered as remission.

Subjects were then randomized into those for whom a mood-stabilizer (lithium, valproic acid, or carbamazepine) was prescribed. Subsequently, depending on response to treatment, the subjects followed a structured guideline for drug crossover and association. All patients randomized to treatment composed the intent-to-treat (ITT) population. Figure 1 summarizes the subjects' flow in the guideline.

Figure. 1. Guideline diagram of subject's intervention flow.



* subjects responsive to treatment remain in the same step.

LT = lithium; VA = valproic acid; CZ = carbamazepine; RD = risperidone (1mg - 6mg)

Study procedures and measures

The subjects under trial were selected and followed according to stages defined by PROPESTH protocol:

- (1) Sample selection via public health primary care providers referral;
- (2) Informative lecture about mood disorders and the trial itself, with delivery of consent form to the subjects;
- (3) Screening for bipolar disorder symptoms using Patient Health Questionnaire (PHQ-9) for depressive symptoms and Hypomanic Symptoms Checklist Brazilian Version (HCL-32-BV) for manic/hypomanic symptoms;
- (4) Diagnostic evaluation with Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) and clinical interview for individuals with results pointing to BD in the instruments;
- (5) Exclusion of patients with OBS (as pointed by Mini-Mental);
- (6) Inclusion in the proposed treatment guideline after diagnose confirmation by MINI and by clinical interview with experienced psychiatrist;

- (7) Subject randomization to begin in one of the treatments proposed by the treatment guideline for mixed-episode BD;
- (8) Baseline and demographic evaluations using a standardized semistructured interview at the first and second visits;
- (9) At every visit to the clinic overall symptoms severity assessment using Clinical Global Impression Scale (CGI), HRSD and YMRS for severity assessment of depressive and manic symptoms, respectively;
- (10) Fortnightly follow-up, updated after clinical stabilization to monthly follow-up;

Data analysis

For the statistical data analyses, SPSS 19.0 for Windows was employed. Categorical variables were assessed with exact chi-square (χ^2) test. Continuous variables were assessed with Student's t-test or ANOVA. Treatment response was evaluated using Kaplan-Meier curves time-event analysis. Effectiveness analyses were performed on the ITT population using generalized estimating equation (GEE) at all time points for last-observation-carried-forward (LOCF) scores with both absolute and change-from-baseline assessments. Pairwise comparisons of each pair of treatments (valproic acid vs lithium, carbamazepine vs lithium, and valproic acid vs carbamazepine) were performed for all effectiveness analyses. All statistical tests were two-tailed, with an alpha of 0.05.

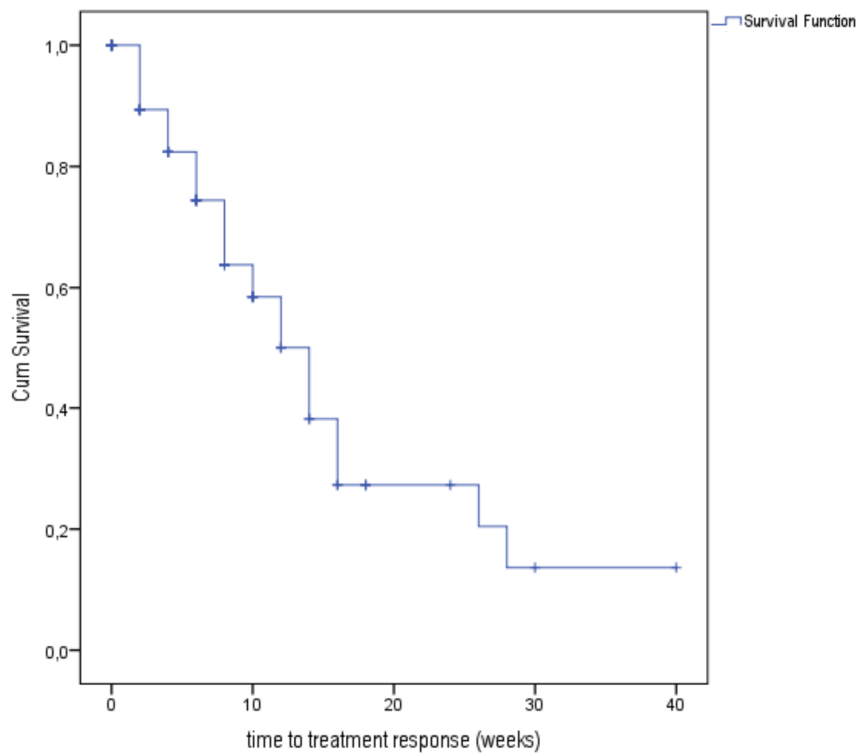
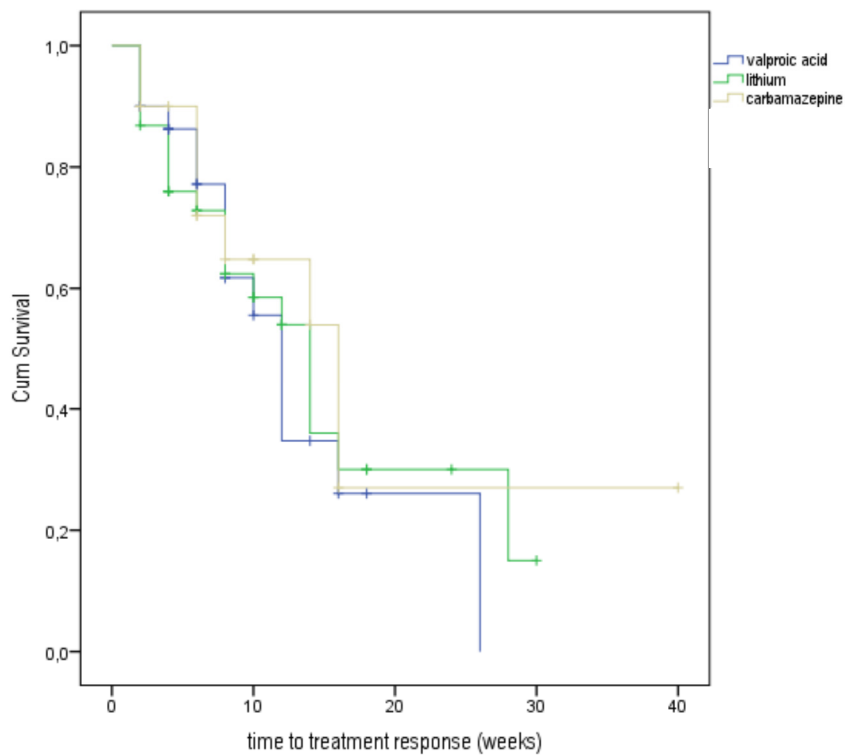
Results

Sample characteristics

Among the 107 mixed episode bipolar I disorder patients treated in the guideline, there were no differences in the groups divided by mood-stabilizer at treatment start in regards of demographic and clinical baseline characteristics. Between response to treatment groups, all subjects were comparable in terms of education, occupational status, and baseline symptoms also. There were no statistical differences between allocation groups after randomization. Demographic and clinical characteristics of the response to treatment groups are shown in Table 1.

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics

Variable	Response		Non-response		Comparison		
	(N=47)		(N=59)		t	df	p
	Mean	SD	Mean	SD			
Age (years)	43.6	13.17	42.3	10.29	0.59	104	.556
Age at symptoms onset (years)	22.3	11.54	23.0	9.79	0.33	83	.738
Age at first depressive episode (years)	24.7	11.21	24.1	9.39	0.25	84	.798
Age at first maniac episode (years)	24.5	10.92	25.8	10.94	0.46	64	.644
Age at first treatment (years)	30.1	11.06	30.6	8.47	0.22	78	.824
Age at first mood stabilizer treatment (years)	36.3	12.25	37.9	10.39	0.62	75	.537
Scores at baseline							
Clinical Global Impression Scale	4.4	0.78	4.8	1.53	1.32	62	.191
Hamilton Rating Scale for Depression	18.7	7.22	20.6	7.35	1.27	104	.206
Young Mania Rating Scale	10.3	5.76	10.6	5.54	0.28	104	.775
	N	%	N	%	χ^2	df	p
Gender					0.06	1	.801
Female	38	80.9	48	82.8			
Marital Status					2.68	4	.613
Single	11	23.4	11	18.6			
Married	26	55.3	29	49.2			
Employment Status					9.60	8	.294
Employed	11	23.4	20	33.3			
Unemployed	20	42.6	15	25.0			
Education Level					14.28	17	.647
Middle-school	20	42.6	29	50.0			
High-school	15	31.9	19	32.8			

*Time-to-event analyses**Figure 1.* Kaplan-Meier curve for time to treatment response.*Figure 2.* Kaplan-Meier curve for time to treatment response by mood stabilizer at guideline first step.

On average, time to treatment response was 7.9 weeks (SD=7.06), 8.2 week (SD=6.64) with lithium, 8.9 weeks (SD=6.64) with valproic acid, and 8.4 weeks (SD=5.54) with carbamazepine. No significant differences were found between mood stabilizers on time to response comparison ($F=0.411$ $df=2$ $p=0.664$). Figure 1 presents Kaplan-Meier time-event analysis decreasing through time until achieving response to treatment. Around 30% of subjects were censored before achieving response to treatment, of these 64.6% (N=31) were dropouts, and 6.3% (N=3) were due to side effects of medication ($\chi^2=15.85$ $df=6$ $p=0.015$).

Also, in Figure 2, Kaplan-Meier time-event analysis of time until achieving a status of response to treatment were comparable for subjects who initiated the guideline by either mood stabilizer (log rank statistics: $p=0.874$).

Effectiveness results

The pairwise comparisons of the estimated marginal means for both HRSD and YMRS showed no statistical difference between groups for all time measurements. Overall treatments decreased the mean total scores for both rating scales and CGI at 8 and 16 weeks follow-up. Table 2 presents these data. A visual representation of the symptoms rating scales means decrease are shown by figures 3 and 4.

Table 2. Comparison between baseline, 8 weeks follow-up, and 16 weeks follow-up for CGI, HRSD and YMRS.

Variable	Baseline (N=106)		8 weeks follow-up (N=58)		16 weeks follow-up (N=36)		Comparison (baseline – 8 weeks follow-up) (baseline – 16 weeks follow-up)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	t	df	P
Rating scales scores									
Clinical Global Impression Scale	4.44	1.25	3.44	1.69	3.05	2.03	3.21 3.17	35 19	.003 .005
Hamilton Depression Rating Scale	19.26	7.19	13.57	7.82	10.75	6.41	6.89 7.05	57 35	.000 .000
Young Mania Rating Scale	9.95	5.29	5.47	5.29	4.06	3.22	6.14 7.41	57 35	.000 .000

* comparison results presented as follows: 8 weeks comparisons | 16 weeks comparisons

Figure 3. HRSD mean scores decrease throughout follow-up.

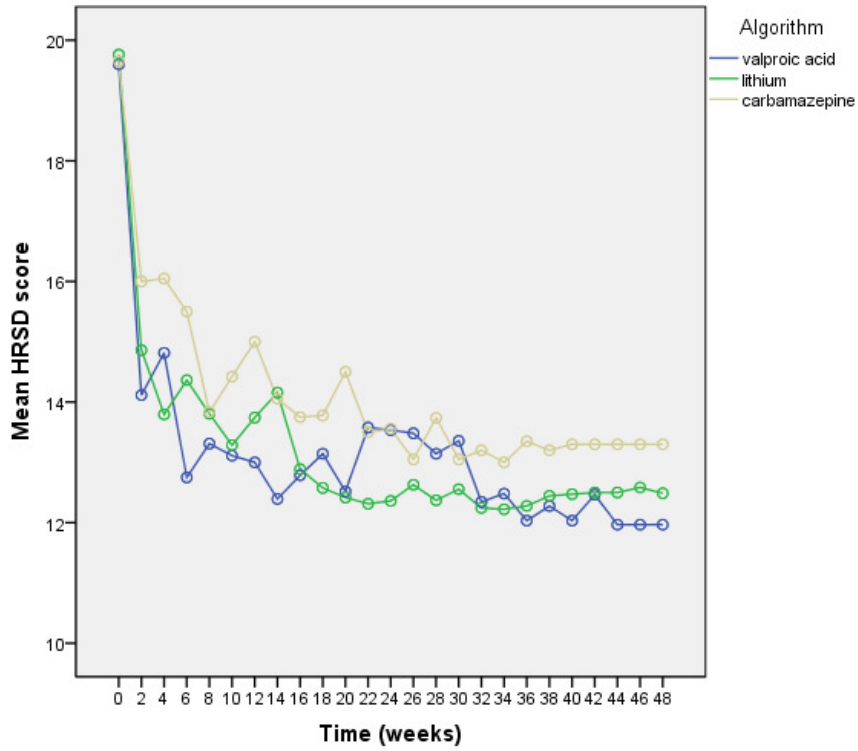
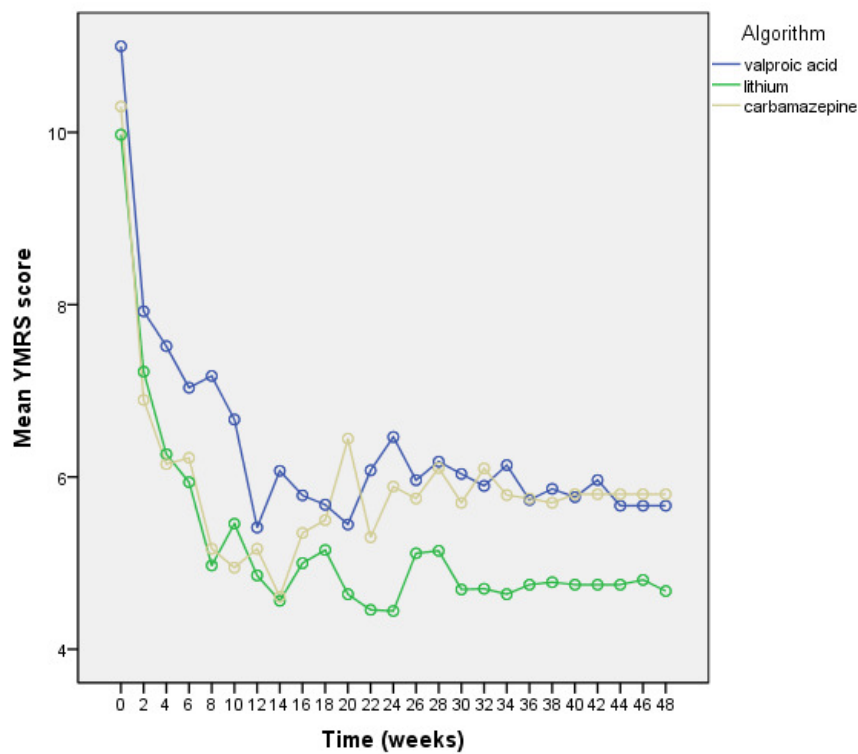


Figure 4. YMRS mean scores decrease throughout follow-up.



Discussion

The effectiveness of three different mood stabilizers for the treatment of mixed episodes in BD was examined using a randomized pragmatic trial design. To our knowledge, this is the first study to empirically evaluate the clinical effectiveness of traditional mood-stabilizers in a public health setting for mixed episode BD patients.

Overall, the interventions produced a significant mood improvement. Major response to treatment was achieved at 10 weeks of follow-up for almost 80% of the subjects, and maintenance of such response was perceived throughout the follow-up period. The data suggest that symptom improvement was at the expense of reducing manic symptoms, since there was remission for YMRS scores and only treatment response by the scores of HRSD. Whereas all mood stabilizers were well-tolerated and had an adverse-event profile consistent with other studies of bipolar disorder^{16,18-25}, still side-effects were the main reason for treatment discontinuation. Time until response to treatment was no faster with any of the starting choices in the guideline. However, as seen in the time-event curves, there is a suggestion that the subjects initiating with valproic acid had an earlier response in the rating scales. Another indication is that patients who received lithium in the first step reached the threshold for remission of manic symptoms, while those who started with other stabilizers remained mostly in response.

This study has both strengths and weaknesses. It employed a pragmatic design that can better represent real life conditions than classic orthodox trials, and can provide safety assessment – a major issue for establishing a guideline. The randomized first step could provide a more homogeneous population, and, potentially, less selection bias, common in clinical practice. The naturalistic follow-up provided clinical and statistical advantages, the latter via increased power of survival analyses owing to the observation of more events and less frequent censoring. A potential disadvantage of longer periods of study is that if attrition is nonrandom, the time-to-event analyses will be skewed, a potential bias that may be handled by considering all early discontinuations as events in the time-to-event analysis. This has justification in bipolar disorder studies, as it does in studies of certain other disease states, because failure to stay in treatment is associated with social, financial, clinical, and mood episode consequences.^{26,27} The 10-month study period also allows for the detection of differences that could emerge later, even though no differences were observed.

The main limitation of the study may have been the somewhat small sample size. Could this be a larger sample some of the indications of remission for lithium in manic symptoms, and early response for valproic acid be statistically significant. Also, retaining and following patients was an important issue, mainly because of the extensive evaluation time period and pragmatic design.

In Brazil, both the identification of cases of BD, as well as the appropriate treatment are deficient. Despite being proven in the literature that these medications are effective, it was important to evaluate the effectiveness of this algorithm to assist primary care professionals in decision-making and implementation of proper treatment with medications available in the SUS, since the Brazilian health system is lacking resources and there are few options available for treatment.

References

1. Revicki DA, Matza LS, Flood E & Lloyd A. Bipolar disorder and health-related quality of life. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23(6):583-594.
2. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. 2nd ed. New York: Oxford University Press. 2007; 1288p.
3. Akiskal HS. Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: a review. *Bipolar Disorder*. 2002; 1-52.
4. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155(5):646-652.
5. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2004; 65(4):478-484.
6. Perlis RH, Baker RW, Zarate Jr, CA, et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006; 67(11): 1747-1753.
7. Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL, et al. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biological Psychiatry*. 2000; 48(6):582-592.
8. Frank E, Swartz HA & Kupfer DJ. Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. 2000; 48(6):593-604.
9. Rea MM, Tompson MC, Miklowitz DJ, Goldstein MJ, et al. Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2003; 71(3):482.
10. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Psychiatry*. 2004; 161(2):217-222.

11. Sidor MM & MacQueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011; 72(2):156-167.
12. Perlis RH, Welge JA, Vornik, LA, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(4):509-516.
13. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *The Science of Mental Health: Bipolar disorder*. 2001; 115p.
14. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological Psychiatry*. 2004; 55(9):875-881.
15. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*. 2003; 290(11):1467-1473.
16. Keller MB, Lavori, PW, Coryell W, et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA*. 1986; 255(22):3138-3142.
17. Vieta E, Morralla C. Prevalence of mixed mania using 3 definitions. *Journal of Affective Disorders*. 2010; 125(1):61-73.
18. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Archives of General Psychiatry*. 1984; 41(11):1096-1104.
19. Smith LA, Cornelius V, Warnock, A, et al. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007; 115(1):12-20.
20. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2011; 378(9799):1306-1315.
21. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008; 11(07):999-1029.
22. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, et al. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disorders*. 2007; 9(4):394-412.
23. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of General Psychiatry*. 2007; 64(4):442-455.
24. Freeman MP, Stoll, AL. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155(1):12-21.
25. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, et al. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002; 63(12):1148-1155.
26. Johnson SL, Winett CA, Meyer B, et al. Social support and the course of bipolar disorder. *Journal of Abnormal Psychology*. 1999; 108(4):558.
27. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, et al. New findings from the Bipolar Collaborative Network: clinical implications for therapeutics. *Current Psychiatry Reports*. 2006; 8(6):489-497.

6.2 *Artigo 2*

Uncovering the invisible: a quality of life assessment of bipolar disorder mixed episodes.

Submitted to the *Quality of Life Research* journal.

Title: Uncovering the invisible: a quality of life assessment of bipolar disorder mixed episodes.

Authors: Sandro René P.S. Miguel, MD & Luciane N. Cruz, PhD; Mírian Cohen, MD; Jacques J. Zimmermann, MSc; Carisi A. Polanczyk, PhD; Marcelo P. A. Fleck, PhD; Ana Flávia B.S. Lima, PhD.

Authors affiliations: Institute for Health Technology Assessment, Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil (Sandro René P.S. Miguel, Luciane N. Cruz, Jacques J. Zimmermann, Mírian Cohen, Carisi A. Polanczyk and Ana Flávia B.S. Lima). Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil (Carisi A. Polanczyk). Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil (Marcelo P. A. Fleck).

Sources of financial and material support: The research was supported by grant from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Conflict of interest declaration: All authors declare that they have no conflicts of interest.

Corresponding author: Sandro René P.S. Miguel, Institute for Health Technology Assessment, Clinical Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2359 – prédio 21 sala 507, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre 90035-903, RS, Brazil. Tel/fax: +55 51 3359-6325 (sandropsm@gmail.com).

Role of the sponsor: The funder had no role in the design of the study; in the collection, analysis, and interpretation of the data; and in the preparation of the manuscript.

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the quality of life of a guideline for the treatment of mixed episodes of Bipolar Disorder (BD) using the medications available under the Unified Health System (SUS) in Brazil. **Methods:** Were included 107 individuals with BD in a current mixed episode - assessed biweekly for the outcomes of response and each 8 weeks follow-up for quality of life measures. The subjects were randomly assigned to start treatment with traditional mood stabilizers, following a clinical protocol. Eligibility screening instruments, semi-structured interview, and clinical psychiatric evaluation were used for diagnosis. To measure response Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) and Young Mania Rating Scale (YMRS) scales of symptoms were used. Quality of life was assessed by WHOQOL-BREF and SF-36 evaluations. Utility scores were obtained by SF-6D derived scores from SF-36. **Results:** Quality of life scores improved with treatment in comparison to baseline scores. Response to treatment group had greater improvement in 8 weeks of follow-up than in 16 weeks follow-up for most WHOQOL-BREF and SF-36 domains. **Discussion:** Quality of life measures for BD individuals with mixed episodes are not regularly found in the current psychiatric literature. This negligence makes such usual symptom presentation invisible to the eyes of clinicians and decision-makers, imposing a harder evaluation of the disease burden carried by mixed episode patients. The findings presented in this study shows that the treatments available on the SUS are capable of improving the overall quality of life of BD mixed episode patients. Furthermore, utility scores can provide an essential data to future economic assessment for the condition.

Key-words: Bipolar disorder, mixed episodes, quality of life, utility, public health.

Introduction

Bipolar disorder (BD) is a complex and heterogeneous condition characterized by a variety of symptoms and marked variability in disease course¹. A patient with BD can experience episodes of depression, hypomania, mania, and can experience a mixture of emotional states or cycle rapidly between them.² Mixed episodes are associated with poor outcomes, and more severe general clinical presentation.³⁻⁵ Although there are effective pharmacological and psychosocial interventions for patients with bipolar disorder⁶⁻¹¹, lesser data for mixed episodes treatment are available, and least in a public health setting. While outcomes in patients with BD have traditionally been assessed as objectively measured clinical information (such as relapse rates, number of hospitalizations, or symptom reduction as rated by a clinician-rated scale), a number of arguments suggest the need for the addition of functional and quality-of-life (QOL) measures.¹²⁻¹⁵

It has been suggested that mental disorders are associated with greater impairment in quality of life (QOL) than medical disorders.¹⁶ There have been few systematic reviews to assess QOL in BD.^{17,18} However, scarce clinical trials comparing treatments for bipolar disorder have incorporated quality of life assessments for mixed episodes. Existing studies for BD suggest that, while treatment improves QOL, there is limited evidence for differences between the mood stabilizers in terms of QOL outcomes.^{17,19-21} Additional pragmatic clinical trials are needed to evaluate patient-reported outcomes associated with the most frequently used pharmacological treatments to determine whether there are meaningful differences between treatments.

QOL outcome data may be useful in informing decision makers, psychiatrists, patients and patient family members of the effects of treatment for bipolar disorder on patients' everyday lives, functioning and wellbeing.²²

The key purpose of the study was to shed light into the quality of life changes obtained by traditional therapeutic strategies for treatment of mixed episodes of BD in the public health setting of Brazil. If a structured guideline for mixed episodes treatment could improve the overall quality of life ratings for these subjects.

Methods

The study was designed as a randomized pragmatic clinical trial with quality of life evaluation, and was derived from a larger study conducted to evaluate the cost-effectiveness of mood disorders treatment on a public health setting. It took place at the Hospital Psiquiátrico São Pedro in Porto Alegre, Rio Grande do Sul province, Brazil. The evaluated population was comprised of 107 subjects diagnosed as type 1 BD with mixed episode, according to DSM-IV-TR criteria, treated at the research outpatient clinic of the Programa de Ensino e Pesquisa em Transtornos do Humor (PROPESTH). All subjects provided written informed consent to participate in the study protocol, which was approved by the institutional ethical board. The criteria for inclusion of subjects in the study were (a) age ranging from 18 to 65 years; (b) type 1 BD under current mixed episode; (c) full capacity to understand and answer self-applied instruments; (d) evident symptoms in the last 30 days; (e) abstinence of at least 30 days for drug-addicted patients. The criteria for exclusion of subjects were (a) presence of Organic Brain Syndrome (OBS); (b) pregnant or nursing women; (c) psychiatric hospitalization criteria.

Patients were evaluated fortnightly in respect to treatment response when under regular clinical appointments at PROPESTH. SF-36 and WHOQOL-BREF instruments were self-applied every 8 weeks. To evaluate treatment effectiveness, response to treatment criteria was used. Subjects were considered as treatment responsive when they presented a decrease of at least 50% in the HRSD and YMRS symptom scales in comparison to baseline. Utility scores were obtained from a validated transformation of SF-36 scores into SF-6D utility scores.

Study procedures and measures

The subjects under trial were selected and followed according to stages defined by PROPESTH protocol:

- (1) Sample selection via public health primary care providers referral;
- (2) Informative lecture about mood disorders and the trial itself, with delivery of consent form to the subjects;
- (3) Screening for bipolar disorder symptoms using Patient Health Questionnaire (PHQ-9) for depressive symptoms and Hypomanic Symptoms Checklist Brazilian Version (HCL-32-BV) for manic/hypomanic symptoms;
- (4) Diagnostic evaluation with Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) and clinical interview for individuals with results pointing to BD in the instruments;

- (5) Exclusion of patients with OBD (as pointed by Mini-Mental);
- (6) Inclusion in the proposed treatment guideline after diagnose confirmation by MINI and by clinical interview with experienced psychiatrist;
- (7) Subject randomization to begin in one of the treatments proposed by the treatment guideline for mixed-episode BD;
- (8) Baseline and demographic evaluations using a standardized semistructured interview at the first and second visits;
- (9) At every visit to the clinic overall symptoms severity assessment using Clinical Global Impression Scale (CGI), HRSD and YMRS for severity assessment of depressive and manic symptoms, respectively;
- (10) At the first visit and every 8 weeks follow-up WHOQOL-BREF and SF-36 were assessed;
- (11) Fortnightly follow-up, updated after clinical stabilization to monthly follow-up;

Statistical analyses

For the statistical data analyses, SPSS 19.0 for Windows was employed. Categorical variables were assessed with exact chi-square (χ^2) test. Continuous variables were assessed with paired Student's t-test. All statistical tests were two-tailed, with an alpha of 0.05.

Results

Sample characteristics

Among the 107 mixed episode bipolar I disorder patients treated in the guideline, there were no differences in the groups divided by response and non-response to treatment in regard of demographic and clinical baseline characteristics. Subject's mean age was 43.6 (SD, 13.17) for the response to treatment group and 42.3 (SD, 10.29) for the non-response to treatment group. The treatment response group's mean age at onset of symptoms, at first treatment, and at first mood stabilizer was 22.3 (SD, 11.54), 30.1 (SD, 11.06), and 36.3 (SD, 12.25), respectively. The treatment non-response group's mean age at onset of symptoms, at first treatment, and at first mood stabilizer was 23.0 (SD, 9.79), 30.6 (SD, 8.47), and 37.9 (SD, 10.39), respectively. The response to treatment group consisted of 38 women (80.9%) and 9

men (19.1%), of whom 26 (55.3%) were married, 20 (42.6%) were unemployed, and had middle school. The non-response to treatment group included 48 (82.8%) women and 10 (17.2%) men, of whom 29 (49.2%) were married, 15 (25.0%) were unemployed, and 29 (50.0%) had middle school. All subjects were comparable in terms of education, occupational status, and baseline symptoms also. Demographic and clinical characteristics of the response and non-response to treatment groups are shown in Table 1.

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics.

Variable	Response		Non-response		Comparison		
	(N=47)		(N=59)		t	df	p
	Mean	SD	Mean	SD			
Age (years)	43.6	13.17	42.3	10.29	0.59	104	.556
Age at symptoms onset (years)	22.3	11.54	23.0	9.79	0.33	83	.738
Age at first depressive episode (years)	24.7	11.21	24.1	9.39	0.25	84	.798
Age at first maniac episode (years)	24.5	10.92	25.8	10.94	0.46	64	.644
Age at first treatment (years)	30.1	11.06	30.6	8.47	0.22	78	.824
Age at first mood stabilizer treatment (years)	36.3	12.25	37.9	10.39	0.62	75	.537
Scores at baseline							
Clinical Global Impression Scale	4.4	0.78	4.8	1.53	1.32	62	.191
Hamilton Depression Rating Scale	18.7	7.22	20.6	7.35	1.27	104	.206
Young Mania Rating Scale	10.3	5.76	10.6	5.54	0.28	104	.775
	N	%	N	%	χ^2	df	p
Gender					0.06	1	.801
Female	38	80.9	48	82.8			
Male	9	19.1	10	17.2			
Marital Status					2.68	4	.613
Single	11	23.4	11	18.6			
Married	26	55.3	29	49.2			
Employment Status					9.60	8	.294
Employed	11	23.4	20	33.3			

Unemployed	20	42.6	15	25.0
Education Level				14.28 17 .647
Middle school	20	42.6	29	50.0
High school	15	31.9	19	32.8

Quality of life outcomes

Comparisons were made between baseline mean scores, 8 weeks and 16 weeks follow-up mean scores for CGI, HRSD, YMRS, WHOQOL-BREF domains, SF-36 domains, and SF-6D utility scores. The pairs in the analyses were stratified by response to treatment and non-response to treatment groups. The comparisons assessment is summarized in Table 2.

All symptoms rating scales had significantly lower scores throughout the follow-up. In comparison to baseline scores the severity of depressive and manic symptoms, as measured by mean HRSD scores and YMRS scores, decreased for the response to treatment group at 8 weeks follow-up (HRSD, 11.08 [t, 7.99; DF, 35; $p < .001$], and YMRS, 5.25 [t, 5.27; DF, 35; $p < .001$]), and at 16 weeks follow-up (HRSD, 9.13 [t, 7.06; DF, 29; $p < .001$], and YMRS 3.67 [t, 6.93; DF, 29; $p < .001$]). The non-response group had significantly lower means scores for YMRS at 8 weeks and 16 weeks comparisons ($p < .05$).

The QOL mean scores baseline–follow-up comparisons improved in a lesser extent than the symptoms scales comparisons. Response to treatment subjects, at 8 weeks follow-up, had significantly higher scores for all WHOQOL-BREF domains ($p < .05$). WHOQOL-BREF physical health domain had a higher significance value ($p < .001$) for the 8 weeks follow-up comparison, and achieved significance at 16 weeks comparison ($p < .05$). SF-36 physical functioning domain had no significant comparison at 8 weeks and 16 weeks follow-up. In addition, SF-36 general health perceptions domain was not significantly different from baseline for 16 weeks follow-up comparison. All other SF-36 domains had a significant higher mean score from baseline to 8 weeks and 16 weeks follow-up ($p < .05$). Utility mean scores were only higher, for response to treatment subjects, at 16 weeks follow-up comparison to baseline.

The non-response to treatment group's QOL mean scores were not different in all comparisons, except for SF-36 bodily pain domain at 8 and 16 weeks follow-up comparisons ($p < .05$).

Table. 2. Comparison between baseline, 8 weeks follow-up, and 16 weeks follow-up for symptoms rating scales and QOL measures.

Variable	Baseline (N=106)		8 weeks follow-up (N=58)		16 weeks follow-up (N=36)		Comparison (baseline – 8 weeks follow-up) (baseline – 16 weeks follow-up)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	t	df	p
Rating scales scores									
Clinical Global Impression Scale	4.44	1.25	3.44	1.69	3.05	2.03	3.21 3.17	35 19	.003 ^b .005 ^b
<i>response</i>	4.27	0.76	3.23	1.71	2.88	2.12	2.59 2.47	21 15	.017 ^b .026 ^b
<i>non-response</i>	4.71	1.77	3.79	1.67	3.75	1.70	1.82 2.33	13 3	.090 .102
Hamilton Depression Rating Scale	19.26	7.19	13.57	7.82	10.75	6.41	6.89 7.05	57 35	.000 ^a .000 ^a
<i>response</i>	18.92	7.07	11.08	6.72	9.13	5.51	7.99 7.06	35 29	.000 ^a .000 ^a
<i>non-response</i>	19.82	7.52	17.64	7.92	18.83	4.16	1.90 1.69	21 5	.071 .151
Young Mania Rating Scale	9.95	5.29	5.47	5.29	4.06	3.22	6.14 7.41	57 35	.000 ^a .000 ^a
<i>response</i>	10.08	6.15	5.25	5.99	3.67	3.19	5.27 6.93	35 29	.000 ^a .000 ^a
<i>non-response</i>	9.73	4.97	5.82	3.99	6.00	2.82	3.19 2.66	21 5	.004 ^b .045 ^b
WHOQOL-BREF domains									
Physical health									
<i>response</i>	40.59	7.68	54.44	14.89	50.00	12.02	4.42 2.36	18 17	.000 ^a .030 ^b
<i>non-response</i>	45.47	11.95	45.23	9.31	44.64	17.28	2.47 .89	14 7	.087 .402
Psychological									
<i>response</i>	39.44	14.84	50.50	13.79	39.72	14.84	3.11 2.06	14 15	.008 ^b .057
<i>non-response</i>	42.55	6.77	39.58	11.29	40.93	16.58	.84 .42	15 7	.410 .685
Social relationships									
<i>response</i>	35.15	19.18	47.65	20.52	39.58	17.61	3.32 .39	14 14	.005 ^b .702
<i>non-response</i>	39.06	18.68	35.41	18.13	44.79	15.39	1.16 .04	13 7	.266 .968
Environment									
<i>response</i>	38.00	10.21	47.75	11.05	44.95	15.39	2.51 .28	15 15	.024 ^b .782
<i>non-response</i>	42.02	11.18	43.48	15.57	45.70	11.56	.10 .75	14 7	.922 .472
Overall									
<i>response</i>	9.16	3.48	12.21	3.25	11.55	2.70	3.07 .95	15 15	.008 ^b .353

<i>non-response</i>	11.33	3.08	10.26	3.28	11.50	2.97	.51 .00	14 7	.612 1.00
SF-36 domains									
Vitality									
<i>response</i>	27.50	20.24	43.12	20.15	45.00	30.47	2.89 2.67	15 14	.011 ^b .018 ^b
<i>non-response</i>	28.23	13.10	34.11	15.02	33.12	16.24	1.29 .48	16 7	.214 .642
Physical functioning									
<i>response</i>	51.25	24.32	62.81	19.23	60.00	21.42	1.80 1.08	15 11	.092 .303
<i>non-response</i>	63.46	28.16	62.30	24.29	54.28	24.56	.11 .42	12 6	.908 .689
Bodily pain									
<i>response</i>	36.47	23.70	47.64	21.94	44.70	22.39	2.17 1.95	16 16	.045 ^b .069
<i>non-response</i>	20.58	13.90	43.52	19.98	36.25	21.99	2.52 3.03	16 7	.023 ^b .019 ^b
General health perceptions									
<i>response</i>	42.58	30.53	53.70	20.50	55.20	20.54	1.79 2.36	16 14	.091 .033 ^b
<i>non-response</i>	35.00	42.93	45.60	17.78	45.60	17.78	1.08 1.53	14 7	.296 .168
Physical role functioning									
<i>response</i>	13.23	21.86	38.23	44.29	50.00	45.64	2.38 3.35	16 15	.030 ^b .005 ^b
<i>non-response</i>	26.47	39.99	19.11	34.83	21.87	20.86	1.04 .20	16 7	.311 .844
Emotional role functioning									
<i>response</i>	7.40	24.40	31.48	38.72	43.75	37.94	2.40 3.52	17 15	.028 ^b .003 ^b
<i>non-response</i>	25.49	43.34	23.52	36.82	25.00	29.54	.21 .42	16 7	.835 .685
Social role functioning									
<i>response</i>	32.03	22.80	50.00	30.61	50.83	24.76	3.03 2.28	15 14	.008 ^b .039 ^b
<i>non-response</i>	35.29	27.68	42.64	26.53	59.37	21.90	1.25 2.70	16 7	.229 .030 ^b
Mental health									
<i>response</i>	26.00	16.36	46.57	19.82	40.25	21.48	3.43 2.98	13 15	.004 ^b .009 ^b
<i>non-response</i>	32.94	19.21	39.52	18.96	41.50	14.33	1.35 1.23	16 7	.194 .258
Utility scores									
<i>response</i>	0.69	0.03	0.72	0.05	0.71	0.03	2.04 2.48	7 7	.080 .042 ^b
<i>non-response</i>	0.69	0.04	0.70	0.02	0.71	0.03	.81 .85	8 5	.439 .431

^a Statistically significant ($p < .001$)

^b Statistically significant ($p < .05$)

Discussion

The present study coincides with earlier studies suggesting that bipolar patients experience lower functioning and well-being^{17,18,23,24}. The main finding is the fact that bipolar patients in mixed episode show a positive change in terms of symptoms that is accompanied by improved quality of life. Those who responded to the proposed treatment protocol not only had a greater decrease in symptoms, but also had a broader recovery in all levels of quality of life measured by the instruments and their domains.

The randomized pragmatic study including 107 mixed episode BD outpatients was adequate to detect significant quality of life comparisons throughout follow-up. A larger dataset is needed to confirm the presented results. However, the number of subjects in the sample was sufficient to show improvement in quality of life scores on a general basis from the response to treatment group. The fact that those who have not achieved response have had a non-significant evolution of the quality of life scores strengthens the existing literature that relates the constructs quality of life and mood, particularly depression^{25,26}. Therefore, it was not expected that the subjects who little decreased their symptoms could obtain any significant increase across domains of quality of life instruments. Surprisingly, the non-response group had a significant change in SF-36 bodily pain and social role functioning. Maybe this improvement had been associated to characteristics not previously determined by the study. Further investigation must be preformed to elucidate the matter.

Inspection of the data presented in Table 2 indicates that, in general, baseline physical functioning appears to be relatively good in BD mixed episode patients – 51.3 (response group) and 63.5 (non-response group) mean values. Mental health scores are unsurprisingly much lower – 26.0 (response group) and 33.0 (non-response group) mean values. In comparison, Simon and colleagues²⁷ SF-36 mental health functioning scores summarized data have been reported to be 40.0 (\pm 17.5) in primary care patients (N =536) initiating treatment for depression²⁸. However, it remains difficult to make any broad generalizations on the basis of this grouped data owing to differences in patient populations, recruitment methods and sample sizes that result in wide ranges of scores in some domains.

Finally, Perlis and colleagues have recently provided an analysis of 'early onset' in 983 patients (BD type I, II or NOS) enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for

Bipolar Disorder (STEP-BD) in which QoL was assessed²⁸. The multicentre STEP-BD program, a large prospective, naturalistic study that combines several randomized-controlled trials, has selected to use the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (QLES-Q) to assess QoL. Perlis and colleagues provide the first report on QoL from the project, having looked specifically at the effect of age of onset (grouped into 'very early age, <13 years', 'early age, 13–18 years' and 'adult, > 18 years') of mood symptoms in BD upon outcome. Younger age of onset was found to be a significant predictor of Q-LES-Q scores at study entry (where treatment and clinical status would have varied widely between patients), but not of functioning as measured by the other instruments²⁸. Perhaps a larger sample evaluation could provide data able to demonstrate such predictions in the present study. In addition to this limitation, pragmatic studies are limited by unblinded treatments and patient self-assessment. Due to these design limitations, the study may be affected by ascertainment bias and withdrawal bias.

Despite the limitations, the study makes an important contribution to reveal aspects of quality of life in bipolar patients with mixed states, something unprecedented in the literature to date. Furthermore, it is also established, in a way, that the pharmacological therapies available in the Brazilian public system are important components in improving symptoms of these patients, and therefore their quality of life, making the study a contributor to the knowledge in public health in our country.

References

1. Revicki DA, Matza LS, Flood E & Lloyd A. Bipolar disorder and health-related quality of life. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23(6):583-594.
2. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. 2nd ed. New York: Oxford University Press. 2007; 1288p.
3. Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *The Science of Mental Health: Bipolar disorder*. 2001; 115p.
4. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biological Psychiatry*. 2004; 55(9):875-881.
5. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*. 2003; 290(11):1467-1473. Perlis RH, Baker RW, Zarate Jr, CA, et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006; 67(11): 1747-1753.

6. Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL, et al. Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biological Psychiatry*. 2000; 48(6):582-592.
7. Frank E, Swartz HA & Kupfer DJ. Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*. 2000; 48(6):593-604.
8. Rea MM, Tompson MC, Miklowitz DJ, Goldstein MJ, et al. Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2003; 71(3):482.
9. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Psychiatry*. 2004; 161(2):217-222.
10. Sidor MM & MacQueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011; 72(2):156-167.
11. Perlis RH, Welge JA, Vornik, LA, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(4):509-516.
12. Chand PK, Mattoo SK & Sharan, P. Quality of life and its correlates in patients with bipolar disorder stabilized on lithium prophylaxis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004; 58(3):311-318.
13. Arnold LM, Witzeman KA, Swank ML, McElroy SL, Keck 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(1-3):235-239.
14. 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*. 1997;154(1):99-105.
15. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics*. 2000; 17(1):13-35.
16. Spitzer RL, Kroenke K, Linzer M, et al. Health-related quality of life in primary care patients with mental disorders: results from the PRIME-MD 1000 Study. *JAMA*. 1995; 274(19):1511-1517.
17. Dean BB, Gerner D, Gerner RH. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Current Medical Research and Opinion*. 2004; 20(2):139-154.
18. Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature. *Health Qual Life Outcomes*. 2005; 3(1):72.
19. Namjoshi MA, Risser R, Shi L, et al. (2004). Quality of life assessment in patients with bipolar disorder treated with olanzapine added to lithium or valproic acid. *Journal of Affective Disorders*. 2004; 81(3):223-229.
20. Revicki DA, Paramore LC, Sommerville KW, et al. Divalproex sodium versus olanzapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: health-related quality of life and medical cost outcomes. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2003; 64(3):288-294.
21. Yen CF, Cheng CP, Huang CF, et al. 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 Disorders*. 2008; 10(5):617-624.
22. Gazalle FK, Hallal PC, Andreazza AC, et al. Manic symptoms and quality of life in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2007; 153(1):33-8.
23. Vojta C, Kinosian B, Glick H, et al. Self-reported quality of life across mood states in bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry*. 2001; 42(3):190-195.

24. Michalak EE, Yatham, LN, Kolesar S, et al. Bipolar disorder and quality of life: a patient-centered perspective. *Quality of Life Research*. 2006; 15(1):25-37.
25. Kline Leidy N, Palmer C, Murray M, et al. Health-related quality of life assessment in euthymic and depressed patients with bipolar disorder: psychometric performance of four self-report measures. *Journal of Affective Disorders*. 1998; 48(2):207-214.
26. Bech P. Rating scales for mood disorders: applicability, consistency and construct validity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1988; 78(S345):45-55.
27. Simon GE, Revicki DA, Grothaus L, VonKorff M. SF-36 summary scores: are physical and mental health truly distinct? *MedCare*. 1998; 36:567-572.
28. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, et al. (STEP-BD) Long-Term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2004; 55:875-881.

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

"What transforms this world is knowledge. Do you see what I mean? Nothing else can change anything in this world. Knowledge alone is capable of transforming the world, while at the same time leaving it exactly as it is. When you look at the world with knowledge, you realize that things are unchangeable and at the same time are constantly being transformed."

Yukio Mishima, romancista, roteirista e ensaísta,
em 'The Temple of the Golden Pavilion' (金閣寺), 1956.

A execução deste projeto permitiu a elaboração de dois artigos apresentados nesta dissertação, um deles já submetido, e outro em processo de submissão.

No primeiro artigo, os resultados de efetividade sugerem que não há uma diferença significativa em relação aos medicamentos de início do algoritmo. Pelas curvas de tempo-evento, o que se percebe é que as diferentes medicações se comportam de maneira semelhante durante o período de acompanhamento e, que a resposta ao tratamento se estabelece de forma que a maioria dos indivíduos apresentam um desfecho positivo até o final da 18ª. semana. De certa forma, esses resultados são semelhantes aos encontrados na literatura internacional, embora não existam estudos quanto a efetividade específica para a sintomatologia mista no THB. A originalidade do estudo está presente exatamente nessa questão – a escassez de dados referentes aos estados mistos, ou mesmo que os estudos disponíveis fazem a inclusão desses sujeitos em conjunto com as avaliações de episódios de mania. Ademais, o estudo avaliou resposta em ambas escalas de sintomas, o que não ocorre nas publicações em geral, sendo dessa maneira mais conservador quanto a efetividade das intervenções, ou seja, se o critério para resposta fosse apenas a escala de mania, como acontece nas pesquisas da área, um maior número de indivíduos seria considerado respondedor. Dessa maneira, quem sabe seja de se pensar que a maioria dos dados conhecidos sobre a efetividade dos tratamentos para THB, especialmente para episódios mistos, supervalorize a resposta das terapêuticas empregadas.

O segundo artigo demonstra que a sintomatologia mista provoca prejuízos à qualidade de vida nos sujeitos com transtorno bipolar, porém, sendo passível de serem revertidos com a abordagem terapêutica farmacológica disponível na rede pública. Além disso, é possível observar que as mudanças na qualidade de vida são flutuantes, inferindo-se que as mesmas estariam relacionadas a diversos fatores, não apenas a mudanças na gravidade dos sintomas.

Essa observação decorre do fato de que, apesar de uma melhora na sintomatologia dos episódios, muitos indivíduos ainda permanecem avaliando negativamente sua qualidade de vida. Interessantemente, pode-se verificar essa ocorrência de forma mais clara nas avaliações após 16 semanas de tratamento, levantando questionamento a respeito do período de tratamento e dos efeitos negativos dos tratamentos a longo prazo. Os indivíduos com piores escores de qualidade de vida no início do estudo seguiram tendo piores avaliações, independente da resposta sintomatológica. Especula-se que esses sujeitos já teriam características prévias que os influenciariam a seguir apresentando uma qualidade de vida pior – o escopo do estudo não conseguiu determinar quais seriam essas características, mas provoca a hipótese de que não tenham uma relação direta com o transtorno.

Como limitações, a pesquisa não foi capaz de prover poder estatístico suficiente para demonstrar diferença nos tempos de resposta para cada uma das intervenções. Como os resultados sugerem, aqueles sujeitos que iniciaram com ácido valpróico parecem ter um tempo de resposta mais curto que os demais tratamentos. Assim, uma primeira perspectiva que se apresenta é amostragem de um número maior de sujeitos o que, certamente, necessitaria de um período de observação mais prolongado do que aquele possível no desenvolvimento de uma dissertação de mestrado. Da mesma forma, uma observação prolongada e mais abrangente permitiria o desenvolvimento de um modelo econômico para THB em episódio misto.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19.
2. Hagop S, Akiskal MD. Mood disorders: clinical features. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2009. v. 1. p. 1693-1733.
3. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2007. 1288p.
4. Navarro V. A historical review (1965-1997) of studies on class, health, and quality of life: a personal account. *Int J Health Serv.* 1998 ;28(3):389-406.
5. Dean BB, Gerner D, Gerner RH. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20(2):139-54.
6. Cruz LN. Associação entre qualidade de vida e depressão em pacientes portadores de doenças crônicas. 2005. 181f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde: Epidemiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2005.
7. Skevington SM, Sartorius N, Amir M. Developing methods for assessing quality of life in different cultural settings: the history of the WHOQOL instruments. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004; 39(1):1-8.
8. Lima AFBS. Associação entre qualidade de vida e depressão em pacientes portadores de doenças crônicas. 2008. 265f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas: Psiquiatria) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2008.
9. Wyatt RJ, Henter I. An economic evaluation of manic-depressive illness—1991. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1995; 30(5):213-9.
10. Das Gupta R, Guest JF. Annual cost of bipolar disorder to UK society. *Br J Psychiatry.* 2002; 180:227-33.
11. Rhimer Z, Angst J. Mood disorders: epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2009. v. 1. p. 1645-1653.
12. Access Economics. Bipolar disorder: Costs: an analysis of the burden of bipolar disorder and related suicide in Australia. Report for SANE Australia, Melbourne. 2003. 56p.
13. Ogilvie AD, Morant N, Goodwin GM. The burden on informal caregivers of people with bipolar disorder. *Bipolar Disorders.* 2005; 7(1):25–32.
14. Ohaeri JU. The burden of caregiving in families with a mental illness: a review of 2002. *Curr Opin Psychiatry.* 2003; 16(Suppl 4):457–465.

15. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24(4):355-71.
16. Bridle C, Palmer S, Bagnall AM, Darba J, Duffy S, Sculpher M, Riemsma R. A rapid and systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of newer drugs for treatment of mania associated with bipolar affective disorder. *Health Technol Assess*. 2004; 8(19):iii-iv, 1-187.
17. Nita ME, Secoli SR, Nobre MRC, Ono-Nita SK, Campino ACC, Sarti FM, Costa AMN, Carrilho FJ, et al. Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre: Artmed, 2010. 600p.
18. Soares-Weiser K, Bravo Vergel Y, Beynon S, Dunn G, Barbieri M, Duffy S, Geddes J, Gilbody S, Palmer S, Woolacott N. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *Health Technol Assess*. 2007; 11(39):iii-iv, ix-206.
19. Swann AC, Steinberg JL, Lijffijt M, Moeller GF. Continuum of depressive and manic mixed states in patients with bipolar disorder: quantitative measurement and clinical features. *World Psychiatry*. 2009; 8(3):266-172.
20. Marneros A, Goodwin F. Bipolar disorders: mixed states, rapid cycling and atypical forms. New York: Cambridge University Press, 2005; 395p.
21. Marneros A, Deister A, Rohde A. The Cologne study on schizoaffective disorders and schizophrenia suspecta. In: Marneros A, Tsuang MT (eds): *Schizoaffective Psychoses*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 1986; 123-142.
22. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *The American Journal of Psychiatry*. 2009; 166(2): 173-181.
23. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*. 2001; 67(1-3):3-19.
24. Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord*. 2001; 67(1)229-240.
25. Marneros A, Deister A, Rohde A. Stability of diagnoses in affective, schizoaffective and schizophrenic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1991; 241(3):187-92.
26. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Musetti L, Paiano A, Quilici C, et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader european definition in 143 cases. *J Affect Disord*. 1997; 43:169-180.
27. Koukopoulos A & Koukopoulos A: Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22:547-564.
28. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Manfredi G, Pacchiarotti I & Girardi P: Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2007; 115:50–57.
29. Akiskal HS & Mallya G: Criteria for the “soft” bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull*. 1987; 23:68-73.

30. Akiskal HS: The distinctive mixed states of Bipolar I, II and III. *Clin Neuropharmacol.* 1992; 15, Pt. A.
31. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Allilaire JF et al.: Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord.* 1998; 50:175-186.
32. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H & Hirschfeld R: Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord.* 2000; 59(Suppl.1):S5–S30.
33. Akiskal HS, 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.* 2005; 85:245-258.
34. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.* Arlington, VA, American Psychiatric Association. 2013.
35. National Collaborating Centre for Mental Health. *Bipolar disorder: The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care.* British Psychological Society, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Guidance, UK. 2006.
36. Goodwin GM, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology.* 2009; 23(4):346-388.
37. Yatham LN, 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 Disorders.* 2009; 11(3):225-255.
38. Yatham LN, 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 Disorders.* 2013; 15(1):1-44.
39. Fleck MPA. *A avaliação de qualidade de vida: guia para profissionais da saúde.* Porto Alegre: Artmed. 2008.
40. WHOQoL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Social Science & Medicine.* 1998; 46(12):1569-1585.
41. Farquhar M. Definitions of quality of life: a taxonomy. *Journal of Advanced Nursing.* 1995; 22(3):502-508.
42. Shin DC & Johnson DM. Avowed happiness as an overall assessment of the quality of life. *Social Indicators Research.* 1978; 5:475-492.
43. Mendola WF & Pellegrini RV. Quality of life and coronary artery bypass surgery patients. *Social Science and Medicine* 1979; 13:457-461.

44. Testa MA & Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334(13):835-840.
45. Cella DF. Quality of life: concepts and definition. *Journal of pain and symptom management*. 1994; 9(3):186-192.
46. Gill TM, & Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA*. 1994; 272(8):619-626.
47. Smith, KW, Avis, NE, & Assmann SF. Distinguishing between quality of life and health status in quality of life research: a meta-analysis. *Quality of Life Research*. 1999; 8(5):447-459.
48. Guyatt GH & Cook DJ. Health status, quality of life, and the individual. *JAMA*. 1994; 272(8):630-631.
49. WHOQoL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological medicine*. 1998; 28(03):551-558.
50. Brazier J, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ: British Medical Journal*. 1992; 305(6846):160.
51. Bergner M, et al. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Medical care*. 1981; 787-805.
52. Kaplan RM, et al. The quality of well-being scale: rationale for a single quality of life index. In: *Quality of life assessment: key issues in the 1990s*. Netherlands: Springer. 1993. 65-94.
53. Hunt SM, et al. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Social Science & Medicine. Part A: Medical Psychology & Medical Sociology*. 1981; 15(3):221-229.
54. Brod M, et al. Validation of the adult attention-deficit/hyperactivity disorder quality-of-life Scale (AAQoL): a disease-specific quality-of-life measure. *Quality of life research*. 2006; 15(1):117-129.
55. Wilkinson, G, et al. Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. *The British Journal of Psychiatry*. 2000; 177(1):42-46.
56. Hunt SM, McKenna SP. The QLDS: a scale for the measurement of quality of life in depression. *Health policy*. 1992; 22(3):307-319.
57. Drummond MF, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. UK: Oxford University Press (OUP) Catalogue. 2005.
58. Cruz LN. *Medidas de qualidade de vida e utilidade em uma amostra da população de Porto Alegre*. 2010. 270f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde: Epidemiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2010.
59. Rabin R & Charro FD. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*. 2001; 33(5):337-343.

60. Feeny DH, Torrance GW. Incorporating utility-based quality-of-life assessment measures in clinical trials. Two examples. *Med Care*. 1989; 27(Suppl 3):S190-S204.
61. Torrance GW. Utility approach to measuring health-related quality of life. *Journal of Chronic Diseases*. 1987; 40(6):593-600.
62. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. (1996). Valuing health states: a comparison of methods. *Journal of Health Economics*. 1996; 15(2):209-231.
63. IsHak WW, Brown K, Aye SS, Kahloon M, Mobaraki S, Hanna R. Health-related quality of life in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2012; 14(1):6-18.
64. Jansen K, et al. Quality of life and mood disorder episodes: Community sample. *Journal of Affective Disorders*. 2013; 147(1):123-127.
65. Yatham LN, Lecrubier Y, et al. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disorders*. 2004; 6(5):379-385.
66. Berlim MT, Pargendler J, Caldieraro MA, Almeida EA, Fleck MP, Joiner, TE. Quality of life in unipolar and bipolar depression: are there significant differences?. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2004; 192(11):792-795.
67. Arnold LM, et al. 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. *Journal of Affective Disorders*. 2000; 57(1):235-239.
68. Dean BB, Gerner D, Gerner RH. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Current Medical Research and Opinion*. 2004; 20(2):139-154.
69. Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature. *Health Qual Life Outcomes*. 2005; 3(1):72.

9. ANEXOS

9.1 Aspectos Éticos

O presente estudo faz parte de um projeto maior vinculado ao Programa de Pesquisa e Ensino em Transtornos de Humor (PROPESTH) do Hospital Psiquiátrico São Pedro (HPSP) intitulado de ‘Avaliação de intervenções custo-efetivas e da qualidade de vida em portadores de transtornos de humor, através de recursos disponíveis no SUS no PROPESTH’. Esse projeto inclui a pesquisa desta dissertação com enfoque em episódios mistos e outras com enfoques em depressão maior e em depressão bipolar, sendo submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Psiquiátrico São Pedro da Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul em 26 de outubro de 2009, sob o número de 09-013, tendo a Dra. Ana Flávia Barros da Silva Lima como pesquisadora responsável. O projeto se encontra de acordo, ética e metodologicamente, com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do CNS) e às Resoluções Normativas do Comitê de Ética em Pesquisa do HPSP.

9.1.1 Aprovação da Comissão de Ética



ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA SAÚDE E DO MEIO AMBIENTE
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO SÃO PEDRO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

RESOLUÇÃO

A Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Psiquiátrico São Pedro da Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul, no uso de suas atribuições, informa que o projeto:

Número:09-013

Título: Avaliação de Intervenções custo-efetivas e da qualidade de vida em portadores de transtorno de humor, através de recursos disponíveis no SUS no PROPESTH

Autora: ANA FLÁVIA BARROS DA SILVA LIMA

Foi avaliado, em reunião conjunta de seus membros, em 26.10.2009 . Este projeto **foi aprovado**, estando adequado ética e metodologicamente, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e às Resoluções Normativas do Comitê de Ética em Pesquisa do HPSP.

Porto Alegre, 26 de outubro de 2009

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Maria Helena Itaquí Lopes', written over a faint, illegible stamp.

Dra. Maria Helena Itaquí Lopes
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do
Hospital Psiquiátrico São Pedro

9.1.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estamos solicitando a sua participação em uma pesquisa que está sendo realizada no Hospital Psiquiátrico São Pedro e que tem como objetivo avaliar os tratamentos disponíveis para sujeitos que apresentem algum Transtorno de Humor. Estes transtornos são caracterizados por uma mudança nas emoções, onde o sujeito se sente por alguns dias muito entristecido ou desinteressado das coisas, ou ao contrário, como se estivesse muito feliz, muito eufórico ou com uma irritação muito grande. A sua colaboração é muito importante, porque através das suas informações poderemos escolher quais são os melhores tratamentos para estes sintomas.

Desta forma gostaríamos de contar com a sua colaboração para preencher alguns questionários que avaliarão os seus sintomas de humor, a sua qualidade de vida e algumas questões referentes a sua saúde física e emocional. O tempo estimado para realização do primeiro encontro é em torno de 60 minutos. As consultas seguintes serão marcadas quinzenalmente até os seus sintomas estarem sob controle. Você será acompanhado por pelo menos 6 meses. Você terá a liberdade de recusar-se a responder alguma pergunta, se assim quiser. Todas as instruções necessárias para as respostas aos instrumentos serão fornecidas pelo entrevistador.

Este estudo está sendo conduzido por pesquisadores que são alunos e professores do Programa de Residência Médica em Psiquiatria do Hospital São Pedro de Porto Alegre.

Gostaríamos de ressaltar que a participação nesta pesquisa é voluntária e que não implica em maiores riscos, uma vez que serão utilizadas medicações já estabelecidas para o tratamento dos transtornos de humor. Também gostaríamos de salientar que durante todo estudo você estará sendo monitorado por algum médico psiquiatra que tem experiência com o uso de tais medicações e seu efeitos colaterais. Asseguramos que todas informações coletadas são

sigilosas, e que seu nome não aparecerá na divulgação dos resultados. Se você tiver alguma dúvida, estaremos a disposição para esclarecê-lo, antes de você concordar ou não em participar do estudo. Caso você queira informações mais detalhadas sobre o estudo o pesquisador responsável Dra. Ana Flávia Lima e sua equipe podem ser contatados de 2º- 6º feira pelo tel: 92359425; 33392111.

O Sr. (a) pode perguntar agora qualquer dúvida que tenha tido.

Será fornecida ao Sr.(a) uma cópia deste documento.

Consentimento:

“Eu li todas as informações acima. Fiz as perguntas necessárias e obtive respostas. Eu concordo em participar do estudo”.

Assinatura: _____ Data: _____

Assinatura do pesquisador: _____ Data: _____

9.2 Escalas de Medida

9.2.1 Instrumentos de avaliação de qualidade de vida

9.2.1.1 WHOQOL-BREF

WHOQOL - ABREVIADO

Versão em Português

PROGRAMA DE SAÚDE MENTAL
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
GENEBRA

Coordenação do GRUPO WHOQOL no Brasil

Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck
Professor Adjunto
Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre - RS - Brasil

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	completamente
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 lbe parece a melhor resposta.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre o quanto você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre queo completamente você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

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
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	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
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO

9.2.1.2 SF-36

Versão brasileira do questionário de Qualidade de Vida SF-36

Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1-Em geral, você diria que a sua saúde é: (circule Uma)

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora ?

(circule uma)

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

(circule um número em cada linha)

ATIVIDADES	SIM. DIFICULTA MUITO	SIM. DIFICULTA UM POUCO	NÃO. NÃO DIFICULTA DE MODO ALGUM
a) Atividades vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes áduos	1	2	3
b) Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como **conseqüência de sua saúde física ?**

(circule em em cada linha)

	SIM	NÃO
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria ?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades ?	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (por exemplo: necessitou de um esforço extra)?	1	2

5- Durante as **últimas 4 semanas**, você teve alguns dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, **como conseqüência de algum problema emocional** (como sentir-se deprimido ou ansioso) ?

(circule um em cada linha)

	SIM	NÃO
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades ?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria ?	1	2
c) Não trabalhou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz ?	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo?

(circule uma)

De forma nenhum a	Ligeirament e	Moderadament e	Bastant e	Extremament e
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

(circule uma)

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho, fora e dentro de casa)?

(circule uma)

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação as **últimas 4 semanas**.

(circule um número em cada linha)

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de verdade, cheio de força ?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo ?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo ?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia ?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido ?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado ?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz ?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado ?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas **4 semanas** , quanto do seu tempo a sua **saúde física** ou **problemas emocionais** interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc) ?

(circule uma)

Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto **verdadeiro** ou **falso** é cada uma das afirmações para você ?

(circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não Sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente Falsa
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço.	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente.	1	2	3	4	5

9.2.2 Escalas de avaliação de sintomas – triagem

9.2.2.1 PHQ-9

PHQ9P

QUESTIONÁRIO SOBRE A SAÚDE DO/A PACIENTE-9 72883				
(Portuguese for Brazil version of the PHQ-9)				
THIS SECTION FOR USE BY STUDY PERSONNEL ONLY.				
Were data collected? No <input type="checkbox"/> (provide reason in comments)				
If Yes, data collected on visit date <input type="checkbox"/> or specify date: _____ <small>DD-Mon-YYYY</small>				
Comments:				
Only the patient (subject) should enter information onto this questionnaire.				
Durante as últimas 2 semanas, com que frequência você foi incomodado/a por qualquer um dos problemas abaixo?	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
2. Se sentir "para baixo", deprimido/a ou sem perspectiva	0	1	2	3
3. Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que de costume	0	1	2	3
4. Se sentir cansado/a ou com pouca energia	0	1	2	3
5. Falta de apetite ou comendo demais	0	1	2	3
6. Se sentir mal consigo mesmo/a — ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo/a	0	1	2	3
7. Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão	0	1	2	3
8. Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto – estar tão agitado/a ou irrequieto/a que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume	0	1	2	3
9. Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto/a	0	1	2	3
SCORING FOR USE BY STUDY PERSONNEL ONLY				
_____ + _____ + _____ + _____ =Total Score: _____				
Se você assinalou <u>qualquer</u> um dos problemas, indique o grau de <u>dificuldade</u> que os mesmos lhe causaram para realizar seu trabalho, tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?				
Nenhuma dificuldade <input type="checkbox"/>	Alguma dificuldade <input type="checkbox"/>	Muita dificuldade <input type="checkbox"/>	Extrema dificuldade <input type="checkbox"/>	
<small>Copyright © 2005 Pfizer Inc. Todos os direitos reservados. Reproduzido sob permissão. EPIC905.PHQ9P</small>				
Declaro que as informações contidas neste questionário são verdadeiras.		Iniciais do/a paciente: _____		Data: _____

9.2.2.2 HCL-32-BV

Questionário de Rastreamento de Hipomania (HCL-32-BV)

Dados pessoais: Idade Masculino Feminino
 Centro Número

Energia, Atividade e Humor

Em diferentes períodos durante a vida todos sentem mudanças ou oscilações em energia, atividade e humor ("altos e baixos" ou "para cima e para baixo"). O objetivo deste questionário é o de avaliar as características dos períodos "altos" ou "para cima".

- 1) Antes de tudo, como você está se sentindo hoje comparado ao seu estado habitual ?
 (Por favor, marque apenas UM dos seguintes)

Muito pior do que o habitual	Pior do que o habitual	Um pouco pior do que o habitual	Nem melhor nem pior do que o habitual	Um pouco melhor do que o habitual	Melhor do que o habitual	Muito melhor do que o habitual
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 2) Como você é normalmente, comparado com outras pessoas?

Independente de como você se sente hoje, por favor, conte-nos como você é normalmente comparado a outras pessoas, marcando qual dos seguintes enunciados melhor o descreve.

Comparando com outras pessoas, meu nível de atividade, energia e humor...
 (Por favor, marque somente UM dos seguintes)

... sempre são mais para estáveis e equilibrados.	... geralmente são maiores.	... geralmente são menores.	... repetidamente exibem períodos de altos e baixos.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 3) Por favor, tente lembrar de um período em que você esteve num estado "para cima".
 Como você se sentia na época?
 Por favor, responda a todos estes enunciados, independente do seu estado atual.

Em tal estado:

	Sim	Não
1. Eu precisava de menos sono	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Eu me sentia com mais energia e mais ativo (a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Eu estava mais autoconfiante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Eu apreciava mais o meu trabalho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Eu estava mais sociável (fazia mais ligações telefônicas, saía mais)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Eu queria viajar ou viajava mais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Eu tinha tendência a dirigir mais rápido ou me arriscar mais enquanto dirigia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Eu gastava mais ou gastava dinheiro demais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Eu me arriscava mais em minha vida diária (no meu trabalho e/ou outras atividades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Eu estava fisicamente mais ativo (a) (esporte, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Eu planejava mais atividades e projetos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Eu tinha mais idéias, eu estava mais criativo (a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Eu ficava menos tímido (a) ou inibido (a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Eu usava roupas/maquiagem mais coloridas e extravagantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Em tal estado:

- | | Sim | Não |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 15. Eu queria encontrar ou de fato me encontrava com mais pessoas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Eu estava mais interessado (a) em sexo e/ou tinha desejo sexual aumentado | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Eu paquerava mais e/ou estava sexualmente mais ativo (a) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Eu falava mais | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Eu pensava mais rápido | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Eu fazia mais piadas ou trocadilhos quando falava | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Eu me distraía com mais facilidade | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Eu me envolvia em muitas coisas novas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Meus pensamentos pulavam de assunto rapidamente | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. Eu fazia coisas mais rapidamente e/ou com maior facilidade | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Eu ficava mais impaciente e/ou ficava irritado (a) mais facilmente | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. Eu podia ser cansativo (a) ou irritante para os outros | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. Eu me envolvia em mais discussões e disputas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. Meu humor estava melhor, mais otimista | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. Eu bebia mais café | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. Eu fumava mais cigarros | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31. Eu bebia mais álcool | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32. Eu usava mais drogas (sedativos, ansiolíticos, estimulantes, entre outros) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

4) O impacto dos seus "altos" em vários aspectos de sua vida foi:

	Positivo e negativo	Positivo	Negativo	Nenhum impacto
Vida familiar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vida social	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trabalho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lazer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5) Qual foi a reação e os comentários das pessoas sobre seus "altos":

Como as pessoas próximas a você reagiram ou comentaram seus "altos"?
(Por favor, marque UM dos seguintes)

Positivamente (encorajando ou apoiando)	Neutros	Negativamente (preocupadas, aborrecidas, irritadas, críticas)	Positivamente e negativamente	Nenhuma reação
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6) Via de regra, qual foi a duração de seus "altos" (em média) :

(Por favor, marque UM dos seguintes)

- | | |
|-----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 1 dia | <input type="checkbox"/> maior que 1 semana |
| <input type="checkbox"/> 2-3 dias | <input type="checkbox"/> maior que 1 mês |
| <input type="checkbox"/> 4-7 dias | <input type="checkbox"/> Não posso julgar/ não sei |

7) Você sentiu tais "altos" nos últimos doze meses?

Sim Não

8) Se sim,

Por favor, estime quantos dias você passou nestes "altos" durante os últimos doze meses.

Levando todos em conta foi de cerca de dias

9.2.3 Escalas de avaliação de sintomas – seguimento

9.2.3.1 HRSD

Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia

Anexo 1

ESCALA DE HAMILTON PARA AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO

Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton, 1960) – versão adaptada de Blacker (2000)

Instruções: Em cada item, escolha o escore que melhor caracteriza o paciente na última semana. Assinale sua opção no espaço apropriado ().

1 – HUMOR DEPRIMIDO (tristeza, desesperança, desamparo, menos valia)

0 () Ausente.

1 () Sentimentos são relatados somente se perguntados.

2 () Sentimentos são relatados espontaneamente com palavras.

3 () Comunica esses sentimentos não verbalmente, ou seja, na expressão facial, postura, voz e a tendência ao choro.

4 () Paciente comunica quase exclusivamente esses sentimentos, espontaneamente, tanto em seu relato verbal como na comunicação não verbal.

2 – SENTIMENTOS DE CULPA

0 () Ausentes.

1 () Auto-recriminação; acha que decepcionou outras pessoas.

2 () Idéias de culpa ou ruminções sobre erros ou ações do passado.

3 () Acha que a doença atual é um castigo; delírio de culpa.

4 () Ouve vozes que acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3 – SUICÍDIO

0 () Ausente.

1 () Acha que a vida não vale a pena.

2 () Gostaria de estar morto ou qualquer cogitação sobre possível morte para si mesmo.

3 () Idéias ou gestos suicidas.

4 () Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marque 4).

4 – INSÔNIA INICIAL

0 () Sem dificuldade para iniciar o sono.

1 () Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, ou seja, mais que meia hora.

2 () Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5 – INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0 () Sem dificuldade.

1 () Queixa-se de ficar com inquietude e perturbação durante a noite.

2 () Acorda durante a noite – qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para necessidades fisiológicas).

6 – INSÔNIA TERMINAL (madrugada)

0 () Sem dificuldade.

1 () Acorda de madrugada, mas volta a dormir.

2 () Não consegue voltar a dormir se acordar de madrugada ou sair da cama.

7 – TRABALHO E ATIVIDADES

0 () Sem dificuldades.

1 () Pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionados a atividades, trabalho ou passatempos.

2 () Perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho relatado diretamente pelo paciente ou indiretamente, por meio de falta de iniciativa, indecisão, vacilação (sente que precisa se forçar para trabalhar ou desenvolver atividades).

3 () Redução do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. Marque 3 se não ocupa pelo menos três horas/dia em atividades (trabalho ou passatempos), exceto as de rotina.

4 () Parou de trabalhar devido à doença atual. Marque 4 se o paciente não desenvolve atividades além das de rotina ou deixa de executá-las sem ajuda.

8 – RETARDO (lentificação do pensamento e discurso, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora)

0 () Pensamento e discurso normais.

1 () Discreta lentificação durante a entrevista.

2 () Óbvia lentificação durante a entrevista.

3 () Entrevista difícil.

4 () Estupor.

9 – AGITAÇÃO

0 () Nenhuma.

1 () Inquietude.

2 () Brinca com as mãos ou cabelos, etc.

3 () Movimenta-se, não consegue sentar-se quieto durante a entrevista.

4 () Retorce as mãos, rói unhas, puxa cabelos, morde lábios.

10 – ANSIEDADE PSÍQUICA

- 0 () Sem problemas.
 1 () Tensão e irritabilidade subjetivas.
 2 () Preocupação excessiva com trivialidades.
 3 () Atitude apreensiva aparente na fisionomia ou no discurso.
 4 () Medos expressos espontaneamente.

11 – ANSIEDADE SOMÁTICA (concomitantes fisiológicos da ansiedade: GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação; CV: palpitação, cefaléias. Resp.: hiperventilação, suspiros; sudorese; ter que urinar freqüentemente)

- 0 () Ausente.
 1 () Leve: Sintomas menores relatados quando inquirido.
 2 () Moderado: Paciente descreve espontaneamente sintomas não incapacitantes.
 3 () Grave: Maior número e freqüência que 2; acompanhado de estresse subjetivo e prejudica o funcionamento normal.
 4 () Incapacitante: Numerosos sintomas, persistentes ou incapacitantes na maior parte do tempo; ataques de pânico.

12 – SINTOMAS SOMÁTICOS (apetite, digestivo)

- 0 () Nenhum.
 1 () Perda de apetite, mas come sem necessidade de encorajamento. Peso no abdome.
 2 () Dificuldade para comer sem encorajamento ou insistência. Pede ou requer laxantes ou medicação para sintomas gastrointestinais.

13 – SINTOMAS SOMÁTICOS (gerais)

- 0 () Nenhum.
 1 () Peso ou lassidão em membros, costas ou cabeça. Dores nas costas, cabeça ou musculares. Perda de energia e fadigabilidade.
 2 () Marque 2 para qualquer sintoma bem definido.

14 – SINTOMAS GENITAIS (perda da libido, distúrbios menstruais)

- 0 () Ausentes, ou informação insuficiente.
 1 () Leves: redução da libido ou desempenho sexual insatisfatório; tensão pré-menstrual leve.
 2 () Graves: desinteresse ou impotência; tensão pré-menstrual grave.

15 – HIPOCONDRIA

- 0 () Ausente.
 1 () Auto-observação (corporal) aumentada.
 2 () Preocupação excessiva com a saúde.
 3 () Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.
 4 () Delírio hipocondríaco.

16 – PERDA DE PESO (Avalie A ou B)

- A. De acordo com o paciente.
 0 () Nenhuma.
 1 () Provável emagrecimento associado à doença atual.
 2 () Perda de peso indubitável (de acordo com o paciente).
 B. Com base em medidas semanais.
 0 () Menos de 0,5 kg de perda de peso na semana.
 1 () Mais de 0,5 kg de perda de peso na semana.
 2 () Mais de 1,0 kg de perda de peso na semana.

17 – CRÍTICA

- 0 () Reconhece estar deprimido e doente ou não estar deprimido esta semana.
 1 () Reconhece estar doente, mas atribui isso à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, ao vírus, à necessidade de descanso, etc.
 2 () Nega estar doente.

ESCORE TOTAL DA HAM-D DE 17 ITENS: _____ (Faixa de variação: 0-50)

18 – VARIAÇÃO DIURNA

- A. Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marque "nenhuma".
 0 () Nenhuma.
 1 () Pior de manhã.
 2 () Pior à tarde.
 B. Quando presente, aponte a gravidade da variação. Marque "nenhuma" caso NÃO haja variação.
 0 () Nenhuma.
 1 () Leve.
 2 () Grave.

18B: Apenas o escore referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) deve ser incluído no escore final. O item 18A não deve ser computado.

Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia

19 – DESPERSONALIZAÇÃO E DESREALIZAÇÃO

- 0 () Ausente.
- 1 () Leve.
- 2 () Moderada.
- 3 () Grave.
- 4 () Incapacitante.

20 – SINTOMAS PARANÓIDES

- 0 () Nenhum.
- 1 () Desconfiança.
- 2 () Idéias de referência.
- 3 () Delírios de referência e perseguição.

21 – SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

- 0 () Nenhum.
- 1 () Leves.
- 2 () Graves.

SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ITENS (EXCETO 18A)

ESCORE TOTAL DA HAM-D DE 21 ITENS: _____ (Faixa de variação: 0-62)

22 – DESAMPARO

- 0 () Ausente.
- 1 () Sentimentos subjetivos extraídos apenas pela entrevista.
- 2 () Paciente relata espontaneamente sentimentos de desamparo.
- 3 () Necessita de insistência, orientação e reassuramento para completar tarefas.
- 4 () Requer assistência para se vestir, comer ou realizar higiene pessoal.

23 – DESESPERANÇA

- 0 () Ausente.
- 1 () Dúvida intermitente de que "as coisas irão melhorar", mas pode ser reassurado.
- 2 () Consistentemente se sente desesperado, mas aceita reassuramentos.
- 3 () Expressa sentimentos de desencorajamento, desespero e pessimismo quanto ao futuro que não podem ser desfeitos.
- 4 () Espontânea e inapropriadamente persevera "nunca VOU melhorar" ou equivalente.

24 – BAIXA AUTO-ESTIMA

- 0 () Ausente.
- 1 () Indica sentimentos de inutilidade (perda da auto-estima) apenas quando perguntado.
- 2 () Paciente indica espontaneamente sentimentos de inutilidade.
- 3 () Difere de (2) acima por grau: paciente relata espontaneamente que é "ruim", "inferior".
- 4 () Delírios de inutilidade.

ESCORE TOTAL DA HAM-D DE 24 ITENS: _____ (Faixa de variação: 0-70)

NB: A aplicação da escala deve ser feita sempre pelo mesmo pesquisador.

9.2.3.2 YMRS

Escala de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia

Anexo 1

ROTEIRO DE ENTREVISTA PARA PREENCHIMENTO DO EAM-M

Young Mania Rating Scale – YMRS (Young et al., 1978) – tradução, adaptação, modificação e elaboração de catálogo de definições de sintomas com roteiro de entrevista semi-estruturada por Vilela e Loureiro (2000)

Instruções

A entrevista de avaliação para preenchimento da EAM-m é, a priori, não-estruturada. As perguntas descritas aqui são APENAS um roteiro para que, na avaliação do paciente maniaco, nenhum dos itens da EAM-m deixe de ser avaliado. Portanto, o avaliador tem liberdade de realizar outras perguntas que julgar necessárias para avaliação de um determinado item ou, então, omitir algumas das perguntas listadas aqui, se o paciente (ou a observação direta) já tiver oferecido informações sobre o item a que elas se referem. A escala deve ser pontuada somente após o término da entrevista, e não no decorrer dela. Não é necessário que o paciente tenha todos os itens descritos em uma determinada chave de gradação, mas apenas um, o que basta para que essa chave seja marcada. Considerar a alteração que permeia a maior parte da entrevista.

Entrevista

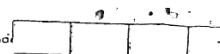
Item	Perguntas-guia
	Qual o seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Com quem você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?)
11. Insight	Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? O seu comportamento [jeito de agir ou de ser] tem sido diferente ultimamente? (Como?) (Você está doente? Quais são os sintomas da sua doença? Tem algum problema na cabeça? Você precisa de tratamento? Precisa tomar remédios?) [Confrontar se necessário]
4. Sono	Ultimamente, você tem sentido dificuldade para dormir? Quantas horas à noite você tem dormido? Quantas horas você normalmente costuma dormir? (Quantas horas a menos você tem dormido?) Ultimamente, você precisa de menos horas de sono para se sentir descansado e bem-disposto? [Confrontar se necessário]
5. Irritabilidade	Nos últimos dias você está impaciente ou irritável com as outras pessoas? (As pessoas têm deixado você nervoso?) Você está tão irritado [ou nervoso] que começa a brigar com as pessoas ou a gritar com elas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou a quebrar objetos?) [OBSERVAR e confrontar se necessário]
2. Atividade psicomotora	Ultimamente, você tem se sentido mais disposto ou animado que o habitual? Você está se sentindo com muita energia? Sente-se inquieto ou agitado? Você sente vontade de fazer várias coisas ao mesmo tempo? [OBSERVAR e confrontar se necessário]
3. Interesse sexual	Você tem pensado muito em sexo? Tem tido algum tipo de comportamento sexual que não era habitual antes, ou que tem causado problemas com as outras pessoas? (Você tem estado muito "paquerador"? Alguém reclamou de algo que você tenha feito neste sentido? Alguém reclamou do seu comportamento sexual?) [OBSERVAR e confrontar se necessário]
6. Fala	Ultimamente, você está mais falante que o normal? As pessoas falam que você está muito falante ou mais falante que o habitual? (As pessoas têm dificuldade de entender ou interromper você? As pessoas têm dificuldades em conversar com você?) [OBSERVAR]
8. Conteúdo do pensamento	Ultimamente, você tem tido pensamentos diferentes ou estranhos, ou idéias ou planos que antes não passavam pela sua cabeça? Quais seus planos para o futuro? (O que você tem vontade de fazer?) Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm inveja de você? Você acredita que tem alguma coisa importante para fazer no mundo? Você se considera famoso? Você tem alguma relação especial com alguém importante ou famoso?
1. Humor elevado	Ultimamente, como você se sente? Como tem estado o seu humor (alegre, triste, irritável?) (Se deprimido: Você acredita que pode melhorar?) Como este sentimento tem afetado o seu dia-a-dia? (Você está mais alegre [confiante ou otimista] que o habitual? Ultimamente, você está tão bem ou alegre, que as outras pessoas acham que você não está no seu normal? Você está tão alegre que isso lhe trouxe problemas?) [OBSERVAR]

Encerramento

Estas eram as perguntas que eu precisava fazer. Tem alguma que você considera importante dizer, que eu não perguntei ou algo que gostaria de perguntar?

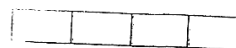
Observação

Os itens 7, 9 e 10 da EAM-m são preenchidos exclusivamente a partir da observação direta.



DEFINIÇÃO DOS ITENS DA EAM-M

Item – Definição	Graus
<p>1. Humor e afeto elevados Este item compreende uma sensação difusa e prolongada, subjetivamente experimentada e relatada pelo indivíduo, caracterizada por sensação de bem-estar, alegria, otimismo, confiança e ânimo. Pode haver um afeto expansivo, ou seja, uma expressão dos sentimentos exagerada ou sem limites, associada à intensa relação com sentimentos de grandeza (euforia). O humor pode ou não ser congruente ao conteúdo do pensamento.</p>	<p>(0) Ausência de elevação do humor ou afeto (1) Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado (2) Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, autoconfiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento (3) Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso (4) Eufórico; risos inadequados, cantando (X) Não avaliado</p>
<p>2. Atividade motora – Energia aumentadas Este item compreende a psicomotricidade – e expressão corporal – apresentada pelo paciente, incluindo a sua capacidade em controlá-la, variando desde um grau de normalidade, até um estado de agitação, com atividade motora sem finalidade, não influenciada por estímulos externos. O item compreende ainda o relato subjetivo do paciente, quanto à sensação de energia, ou seja, capacidade de produzir e agir.</p>	<p>(0) Ausente (1) Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora (2) Apresenta-se animado ou com gestos aumentados (3) Energia excessiva; às vezes, hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado) (4) Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado) (X) Não avaliado</p>
<p>3. Interesse sexual Este item compreende idéias e/ou impulsos persistentes relacionados a questões sexuais, incluindo a capacidade do paciente em controlá-los. O interesse sexual pode restringir-se a pensamentos e desejos não concretizados, em geral verbalizados apenas após solicitação, podendo chegar até a um comportamento sexual frenético e desenfreado, sem qualquer controle ou crítica quanto a riscos e normas morais.</p>	<p>(0) Normal; sem aumento (1) Discreta ou possivelmente aumentado (2) Descreve aumento subjetivo, quando questionado (3) Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto-relato de hipersexualidade (4) Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas (X) Não avaliado</p>
<p>4. Sono Este item inclui a redução ou a falta na capacidade de dormir, e/ou a redução ou falta de necessidade de dormir, para sentir-se bem-disposto e ativo.</p>	<p>(0) Não relata diminuição do sono (1) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual (2) Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual (3) Relata diminuição da necessidade de sono (4) Nega necessidade de sono (X) Não avaliado</p>
<p>5. Irritabilidade Este item revela a predisposição afetiva para sentimentos/emoções como raiva ou mau-humor apresentados pelo paciente diante de estímulos externos. Inclui baixo-limiar à frustração, com reações de ira exagerada, podendo chegar a um estado constante de comportamento desafiador, querelante e hostil.</p>	<p>(0) Ausente (2) Subjetivamente aumentada (4) Irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria (6) Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo (8) Hostil; não cooperativo; entrevista impossível (X) Não avaliado</p>
<p>6. Fala (velocidade e quantidade) Este item compreende a velocidade e a quantidade do discurso verbal apresentado pelo paciente. Inclui sua capacidade de percebê-lo e controlá-lo, por exemplo, diante de solicitações para que permaneça em silêncio ou permita que o entrevistador fale.</p>	<p>(0) Sem aumento (2) Percebe-se mais falante do que o (2) seu habitual (4) Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborréico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala) (6) Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador) (8) Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador) (X) Não avaliado</p>

**7. Linguagem – Distúrbio do pensamento**

Este item refere-se a alterações da forma do pensamento, avaliada pelas construções verbais emitidas pelo paciente. O pensamento pode estar mais ou menos desorganizado, de acordo com a gravidade das alterações formais do pensamento, descritas a seguir:

- Circunstancialidade: fala indireta que demora a atingir o ponto desejado, mas eventualmente vai desde o ponto de origem até o objetivo final, a despeito da superinclusão de detalhes e observações irrelevantes;
- Tangencialidade: incapacidade para manter associações do pensamento dirigidas ao objetivo – o paciente nunca chega do ponto inicial ao objetivo final desejado;
- Fuga de idéias: verbalizações rápidas e contínuas, ou jogos de palavras que produzem uma constante mudança de uma idéia para outra; as idéias tendem a estar conectadas e, mesmo em formas menos graves, podem ser difíceis de ser acompanhadas pelo ouvinte;
- Ecolalia consonante: repetição automática de palavras ou frases, com entonação e forma que produzem efeito sonoro de rima;
- Incoerência: fala ou pensamento essencialmente incompreensíveis aos outros, porque as palavras ou frases são reunidas sem uma conexão com lógica e significado, podendo chegar à incoerência gramatical e à salada de palavras.

(0) Sem alterações

(1) Circunstancial; pensamentos rápidos

(2) Perde objetivos do pensamento; muda de assunto frequentemente; pensamentos muito acelerados

(3) Fuga de idéias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante

(4) Incoerência; comunicação impossível

(X) Não avaliado

8. Conteúdo

Este item compreende idéias e crenças apresentadas pelo paciente, variando, de acordo com a intensidade, de idéias novas e/ou incomuns ao paciente, ideação supervalorizada (ou seja, crença falsa, irrisoriamente arraigada, porém susceptível à argumentação racional), a delírios (crenças falsas, baseadas em inferências incorretas sobre a realidade, inconsistentes com a inteligência e antecedentes culturais do paciente, e que não podem ser corrigidas pela argumentação). Conteúdos comumente encontrados no paciente maniaco incluem: (1) idéias místicas, de conteúdo religioso, referindo-se à atuação de entidades sobre o paciente, outras pessoas ou fatos; (2) idéias paranóides, i.e, crença de estar sendo molestado, enganado ou perseguido; (3) idéias de grandeza, i.e, concepção exagerada da própria importância, poder ou identidade, incluindo posses materiais, qualidades incomuns e relacionamentos especiais com personalidades famosas ou entidades místicas; (4) idéias de referência, i.e, crença de que o comportamento dos outros tem relação consigo próprio ou de que eventos, objetos ou outras pessoas possuem um significado particular e incomum para si – p. ex., frequentemente acredita que os outros estão falando de si.

(0) Normal

(2) Novos interesses e planos compatíveis com a condição sociocultural do paciente, mas questionáveis

(4) Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição socioeconômica do paciente; hiper-religioso

(6) Idéias supervalorizadas

(8) Delírios

(X) Não avaliado

9. Comportamento disruptivo agressivo

Este item compreende a atitude e as respostas do paciente ao entrevistador e à situação da entrevista. O paciente pode apresentar-se desconfiado ou irônico e sarcástico, mas ainda assim respondendo aos questionamentos, ou então não cooperativo e francamente agressivo, inviabilizando a entrevista.

(0) Ausente, cooperativo

(2) Sarcástico; barulhento, às vezes; desconfiado

(4) Ameaça o entrevistador, gritando; entrevista dificultada

(6) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível

(X) Não avaliado

10. Aparência

Este item compreende a apresentação física do paciente, incluindo aspectos de higiene, asseio e modo de vestir-se.

(0) Arrumado e vestido apropriadamente

(1) Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados

(2) Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero

(3) Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante

(4) Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras

(X) Não avaliado

Escala de Avaliação de Mania de Young – Estudo das Qualidi:

11. Insight (discernimento)

Este item refere-se ao grau de consciência e compreensão do paciente quanto ao fato de estar doente. Varia tanto de um entendimento adequado (afetivo e intelectual) quanto à presença da doença, passando por concordância apenas diante de argumentação, chegando a uma negação total de sua enfermidade, referindo estar, em seu comportamento, normal e não necessitando de qualquer tratamento.

(0) *Insight* presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento

(1) *Insight* duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento

(2) *Insight* prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento

(3) *Insight* ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento

(4) *Insight* ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento

(X) Não avaliado

FOLHA DE RESPOSTAS

EAM-m Item	Escore
1. Humor elevado	
2. Atividade e energia aumentadas	
3. Interesse sexual	
4. Sono	
5. Irritabilidade	
6. Fala (velocidade e quantidade)	
7. Linguagem – Distúrbio do pensamento	
8. Conteúdo do pensamento	
9. Comportamento disruptivo agressivo	
10. Aparência	
11. <i>Insight</i> (discernimento)	
Escore final	

9.2.3.3 CGI

Escala de Impressão Clínica Global*Impressão clínica global (CGI)***CGI – Gravidade CGI - Mudança**

Com base na sua experiência clínica com esta população particular, quão doente está o paciente neste momento?

Quantifique a melhora total independentemente se, no seu julgamento, esta melhora é devida ao tratamento ou não. Comparando com o seu estado na primeira avaliação, quanto ele mudou?

1. Normal – sem sinais de doença 1. Grande melhora
2. No limite da doença 2. Melhora parcial
3. Levemente doente 3. Melhora mínima
4. Moderadamente doente 4. Sem alteração
5. Marcadamente doente 5. Piora mínima
6. Gravemente doente 6. Piora parcial
7. Entre os pacientes mais grave 7. Grande piora

MANUAL DE FUNCIONAMENTO DA PESQUISA

<u>Critérios de Inclusão</u>	<u>Critérios de exclusão</u>
Ter idade entre 18 e 65 anos	Síndrome Cerebral Orgânica (SCO)
Apresentar TDM ou THB, segundo DSM-IV	Gestação ou período de lactação
Aceitar participar das etapas do protocolo de tratamento	Previsão de mudança de cidade nos próximos meses
Ser capaz de compreender e preencher instrumentos auto-aplicados	Ideação suicida ou risco de suicídio atual
Estar apresentando sintomas do TH nos últimos 30 dias	Apresentação de quaisquer critérios para internação psiquiátrica atual
Se Dependência Química, apresentar período de abstinência de, pelo menos, 30 (trinta) dias	

RECRUTAMENTO

1. Breve explicação sobre a pesquisa

2. Consentimento informado

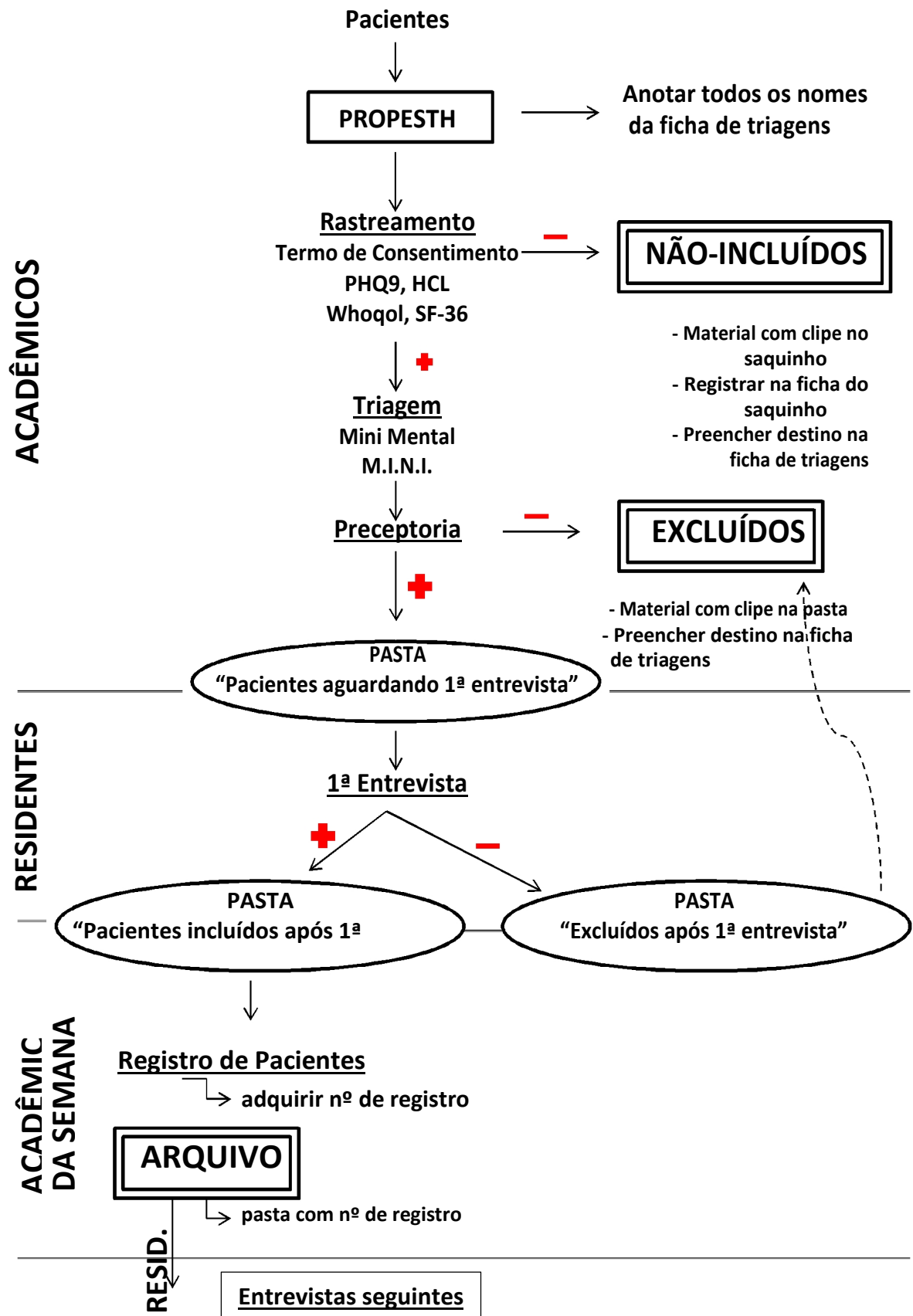
3. Escalas auto-aplicadas:

- PHQ9P: Depressão Maior se o paciente preencher pelo menos 5 critérios das colunas 2 e 3 (obrigatoriamente positivar a primeira ou segunda questão).

- HCL-32-BV: Hipomania se o paciente preencher pelo menos 18 sintomas hipomaníacos.

Positivou pelo menos uma das escalas = encaminhar paciente à Triagem.

Organograma de Entrada dos Pacientes



TRIAGEM

1. Mini Mental
 - ponto de corte: Analfabeto funcional: 21 pontos
 - Alfabetizados: 24 pontos
2. M.I.N.I.
3. Discussão do caso com preceptoria.

Fechou critérios para Transtorno de Humor = encaminhar paciente à Primeira Entrevista.

4. Escalas de avaliação da qualidade de vida (auto-aplicadas):
 - WHOQOL-BREF
 - SF-36 (versão brasileira)

SEGUIMENTO – Primeira Entrevista

- | | | |
|---------------------------|---|---------------------------------------|
| 1. Dados de identificação | } | <u>Apostila “Primeira Entrevista”</u> |
| 2. Nível socioeconômico | | |
| 3. Escalas + Tabela | | |

- buscá-las nas respectivas pastas, segundo o protocolo a ser seguido:

Depressão Unipolar

Hamilton
GAEM
 Altman
Bech-Rafaelsen
 Young
 CGI

* }

Depressão Bipolar e Misto

Hamilton
 GAEM
 Altman
 Bech-Rafaelsen
 Young
 CGI

*** Usadas somente na 1ª entrevista. Após, devolver para a pasta de origem, em branco.**

ATENÇÃO: usar as escalas como modelos, registrando as pontuações somente nas tabelas!

4. Discussão do caso com a preceptoria
5. Folha de Rosto
 - registrar todos os itens do cabeçalho, inclusive o **tipo de THB**, se for o caso.
6. Solicitar exames
7. Medicação conforme protocolo, guiado pelo diagnóstico da entrevista clínica.
 - randomizar para os estabilizadores de humor

SEGUIMENTO – Segunda Entrevista

1. História psiquiátrica
 2. Utilização de recursos
 3. Comorbidades clínicas
- } Apostila “Segunda Entrevista”
4. Escalas + Tabela
- idem Primeira Entrevista.
 5. Ficha de monitoramento clínico
- **não esquecer resultados dos exames!**

SEGUIMENTO – Entrevistas seguintes

1. Escalas + Tabelas
2. Ficha de monitoramento clínico
3. Aplicar as escalas de avaliação da qualidade de vida “WHOQOL” e “SF-36” (auto-aplicadas) a cada 8 semanas.
4. Aplicar o questionário “Utilização de Recursos” a cada 12 semanas.

SEGUIMENTO – Entrevistas finais e desfecho

Desfecho-alvo: resposta (conforme algoritmo) e, se possível, remissão

Escala de Hamilton (HRSD) ≤ 7 Escala de Young (YMRS) ≤ 6

REMISSÃO

Paciente pontuando níveis de remissão por **3 entrevistas quinzenais consecutivas**
 → **consultas mensais.**

Paciente pontuando níveis de remissão por **3 entrevistas mensais consecutivas**
 → **alta.**

Registrar altas e abandonos na devida ficha disponível no mural, detalhando os motivos para tal desfecho.

- OBSERVAÇÕES -

Aos Residentes:

1. Nunca atender um paciente sem sua pasta completa em mãos (exceto na “Primeira Entrevista”);
2. Sempre **após** a “Primeira Entrevista”, preencher a **Folha de Rosto** com todos os dados do cabeçalho;
3. Manter o ambiente organizado, guardando todas as pastas que usarem;
4. No final do atendimento, colocar um “**OK**” na agenda dos pacientes que compareceram e um “**NC**” em quem não compareceu.

Aos Acadêmicos:

1. Não se esquecer de identificar todos os questionários realizados pelos pacientes e datá-los;
2. Sempre registrar o destino de **todos** os pacientes da triagem - na dúvida discutir com a preceptoria;
3. Registrar as respostas do M.I.N.I. na respectiva folha de respostas;
4. Registrar os diagnósticos de humor do M.I.N.I. e da entrevista clínica no cabeçalho da folha de respostas do M.I.N.I.;
5. Orientar os residentes **após** a “Primeira Entrevista” quanto ao número da pasta do paciente e registrá-lo na ficha de controle.

FLUXOGRAMAS DOS PROTOCOLOS

Regras Gerais

- ➔ avaliar a resposta ao tratamento sempre com o início do protocolo específico de cada episódio (misto, depressão bipolar ou unipolar)
- ➔ contar as semanas (2, 4 ou 8) sempre em relação à última conduta
- ➔ antes de avançar o passo, conferir se medicação está na dose terapêutica!
- ➔ verificar o preenchimento de todos instrumentos daquela fase

Exames de rotina: solicitar sempre no início do protocolo e a critério clínico, quando necessário.

- | | |
|-------------------------|---|
| • Hemograma + Plaquetas | • Na |
| • Ureia | • K |
| • Creatinina | • Ca |
| • TGO & TGP | • TSH |
| • TP | • T4 Livre |
| • Albumina | • Dosagem sérica dos estabilizadores de humor |

Níveis séricos dos estabilizadores de humor:

- Carbonato de Lítio: 1,0 - 1,2 mEq/mL
- Lítio como potencializador do antidepressivo: 0,6 - 1,2 mEq/mL
- Ácido Valpróico: 50 – 125ng/mL
- Carbamazepina: 4 – 12ng/mL

Formas de administração, suspensão e troca dos medicamentos:

Carbonato de Lítio:

Administração - Sempre à noite: 300mg/dia no 1º e 2º dias; 600mg/dia no 3º e 4º dias; 900mg/dia a partir do 5º dia. Solicitar lítemia a partir do 11º dia. Podendo chegar até 1500mg conforme níveis séricos e presença/tolerância efeitos colaterais.

- ***Se maior de 60 anos, ou creatinina maior que 1,5, ou efeito colateral importante: 150mg no 1º dia, 300mg/dia a partir do 2º dia. Dosagem da lítemia após cinco dias (7º dia); ajuste de dose se necessário. A dose máxima permitida será de 900mg/dia.***

- **Caso o paciente tenha alguma contra-indicação ao uso do Lítio ou, por algum motivo, se recusa a usá-lo, inicia-se com Ácido Valpróico ou Carbamazepina.**

Suspensão - O inverso da administração: 900mg/dia no 1° e 2° dias; 600mg/dia no 3° e 4° dias; 300mg/dia no 5° e 6° dias; suspensão completa a partir do 7° dia.

Lítio como potencializador do antidepressivo:

Administração - Sempre à noite: 300mg/dia no 1° e 2° dias; 600mg/dia a partir do 3° dia. Solicitar lítemia no 8° dia. Após, se necessário, ajuste de dose, com aumento até níveis séricos de 1,0 a 1,2.

- **Se maior de 60 anos ou creatinina maior que 1,5: 150mg/dia, iniciando diretamente nesta dose. Dosagem da lítemia após cinco dias (6° dia); ajuste de dose se necessário.**

Suspensão - Idem Carbonato de Lítio (o inverso da administração).

Ácido Valpróico:

Administração - 250mg/dia à noite no 1° e 2° dias; 500mg/dia no 3° e 4° dias (1cp pela manhã, 1cp à noite); 750mg/dia no 5° e 6° dias (1cp pela manhã, 2cp à noite); 1000mg/dia a partir do 7° dia (2cp pela manhã, 2cp à noite). Dosagem sérica após cinco dias (12° dia). Se ausência de resposta de 25% em 4 semanas ou 50% em 8 semanas, aumentar para 1500mg em esquema semelhante. Se for depressão bipolar, avaliar resposta em 2 semanas.

Suspensão - Diminuir 1cp por dia, a partir da data da entrevista; após suspensão completa, permanecer uma semana sem medicação para, então, iniciar o outro estabilizador de humor conforme sua forma de administração.

Carbamazepina:

Administração - 200mg/dia à noite no 1° e 2° dias; 400mg/dia no 3° e 4° dias (1cp pela manhã, 1cp à noite); 600mg/dia a partir do 5° dia (1cp pela manhã, 2cp à noite). Dosagem sérica após cinco dias (10° dia). Se necessário, podendo chegar até 1200mg/d conforme níveis séricos e presença/tolerância efeitos colaterais (aumentar 200mg a cada 15 dias se necessário).

Suspensão - Idem Ácido Valpróico.

Sertralina:

Administração - À noite, diretamente na dose indicada.

Nortriptilina:

Administração - Dose única à noite: 25mg/dia no 1° e 2° dias; 50mg/dia no 3° e 4° dias; 75mg/dia a partir do 5° dia e 6° dia e 100mg a partir do 7° dia. Pacientes ≥ 40 anos: solicitar ECG em repouso antes de iniciar a medicação.

Risperidona:

Administração - Dose única à noite, diretamente na dose indicada. Ajuste de dose de 1mg a cada 15 dias, se não resposta de 50%.

Quetiapina:

Administração - Dose única à noite: 25mg/dia no 1º dia e 2º dia; 50mg/dia no 3º, 4º e 5º dias e 100mg/dia a partir do 6º dia. Se ausência de resposta de 50% em 2 semanas, aumento a cada 2 semanas de 50mg/dia até atingir 300mg/dia. Se necessário, aumentar até 600mg/dia em esquema semelhante.

T4:

Administração - Sempre 30mins antes do café da manhã: 25µg/dia no 1º e 2º dias; 50µg/dia a partir do 3º dia. Se necessário, aumentar até 100mg/dia.

Diazepam: se paciente apresentar insônia, 5mg ao deitar-se.

9.4 Algoritmo THB – Episódio Misto

