

Rodolfo Nunes Campos

Ocorrência e correlatos do espectro bipolar em pacientes com transtornos alimentares atendidos em serviço terciário: projeto ESPECTRA

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

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Campos, Rodolfo Nunes

Ocorrência e correlatos do espectro bipolar em pacientes com transtornos alimentares atendidos em serviço terciário : projeto ESPECTRA / Rodolfo Nunes Campos. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Psiquiatria.

Orientador: Ricardo Alberto Moreno.

Descritores: 1.Transtorno bipolar 2.Transtornos da alimentação 3.Diagnóstico duplo (Psiquiatria) 4.Epidemiologia

USP/FM/DBD-343/11

DEDICATÓRIA

Para Maria Vicentina Belchior (*in memoriam*),
Vó Vicença, que me mostrou desde cedo o significado de ser uma
pessoa determinada

AGRADECIMENTOS

Ao prof Dr Ricardo Alberto Moreno por ter sido meu orientador nesta tese

Ao prof Dr Táki Athanássios Cordás pela prontidão em colaborar neste projeto

Ao prof Jules Angst pela honrosa colaboração e por ser o exemplo maior da vida científica aplicada e generosa

Ao prof Franco Benazzi (*in memorian*) por transmitir seu entusiasmo no estudo do transtorno bipolar

À Ana Laura, minha mulher, que através de seu amor e apoio incondicional fez com que eu seguisse adiante

Ao meu pai, João Alberto, por sempre ter estimulado meu crescimento

À minha mãe, Luíza Helena, que com amor construiu em mim a responsabilidade

Aos meus avós, Aderval e Helena, que através do carinho e amor foram estímulo para continuar apesar das adversidades

Aos meus irmãos, Rafael e Helena, por terem sempre cuidado de mim

À minha tia, Maura, que me mostrou que basta ter confiança no caminho que percorremos para chegar aonde sonhamos

À João Guimarães Rosa, observador do ser humano, por ter me mostrado a riqueza da existência em profundidade e simplicidade

Ao prof Wassily Chuc (*in memorian*), precursor e mestre da psiquiatria goiana, que continua transmitindo seu legado

Ao meu amigo Domingos pelo seu auxílio inestimável para a realização desta tese e apoio nos momentos mais difíceis.

Aos meus companheiros do GRUDA Luis, Fernando e Giovani com os quais aprendi dentro e fora do hospital

À Cristina Schmitd, minha psicanalista, que esteve comigo durante os momentos difíceis de travessia, e ainda continuará

À Eliane (Nana), Nayara e Tamiris pelo auxílio imprescindível na condução de nosso trabalho

Elisa e Izabel, secretárias da pós-graduação sempre dispostas a ajudar

À Arlete Gianfaldoni pela colaboração irrestrita.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abraviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Ilustrações

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	Introdução.....	1
1.1	Evolução histórica do transtorno bipolar (TB).....	2
1.2	Evolução histórica dos transtornos alimentares (TA).....	5
1.3	Características clínicas e classificação.....	6
1.3.1	Características clínicas do transtorno bipolar.....	6
1.3.2	TB e os sistemas classificatórios: CID e DSM 10.....	11
1.3.3	Espectro Bipolar.....	12
1.3.4	Características clínicas dos transtornos alimentares.....	17
1.3.5	TA e os sistemas classificatórios: CID e DSM.....	20
1.3.6	Espectro dos transtornos alimentares.....	23
1.4	Estudos de prevalência.....	24
1.4.1	Prevalência do transtorno bipolar.....	24
1.4.2	Prevalência dos transtornos alimentares.....	28
1.5	Estudos de comorbidade.....	29
1.5.1	Comorbidades no transtorno bipolar.....	30
1.5.2	Comorbidades nos transtornos alimentares.....	34
1.6	Correlatos e características associadas.....	37
1.6.1	Imagem corporal.....	37

1.6.2	Impulsividade.....	39
1.6.3	Qualidade de vida e adequação social.....	42
1.7	Justificativa.....	44
2	Objetivos.....	46
2.1.	Objetivo Primário.....	47
2.2	Objetivos Secundários.....	47
2.3	Hipótese.....	47
3	Métodos.....	48
3.1	Sujeitos.....	49
3.2	Instrumentos.....	51
3.2.1.	Avaliação Clínica.....	52
3.2.2	Avaliação da Qualidade de Vida.....	56
3.2.3	Avaliação da Adequação Social.....	57
3.3	Procedimentos.....	57
4	Análise Estatística.....	60
5	Resultados.....	65
5.1	Comorbidade com EB.....	66
5.2	Características clínicas e sociodemográficas.....	66
5.3	Comorbidades.....	67
5.4	Gravidade.....	69
5.5	Correlatos.....	70
5.6	Regressão.....	74
5.7	Comparação entre a comorbidade com TB e formas leves do Espectro Bipolar (TBm).....	75

5.8 Subtipos de TA.....	77
6 Discussão.....	82
6.1 Ocorrência do EB.....	83
6.2 Comorbidade.....	85
6.3 Gravidade.....	86
6.4 Correlatos.....	88
6.5 Regressão.....	91
6.6 Comparação EB X TB.....	92
6.7 Comparação dos subgrupos de TA.....	92
6.8 Vantagens e limitações do estudo.....	93
7 Conclusões.....	96
8 Anexos.....	99
9 Referências.....	107

Lista de Abreviaturas e Siglas

ABTB- Associação Brasileira de Transtorno Bipolar

AMBULIM- Ambulatório de Bulimia e Transtornos Alimentares do IPq HC FMUSP

AN- Anorexia Nervosa

APA- *American Psychiatric Association*

BIS- Escala da Avaliação de Impulsividade de Barrat

BN- Bulimia Nervosa

BSQ- Questionário de Imagem Corporal

CID-10- Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição

CID-9- Classificação Internacional de Doenças – 9ª edição

DIS- *Diagnostic Interview Schedule*

DSM-II- *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – Second Edition*

DSM-III- *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – Third Edition*

DSM-III-R- *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – Third Edition Revised*

DSM-IV- *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – Fourth Edition*

DSM-IV-TR- *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – Fourth Edition Revised*

EAS- Escala de Auto-Avaliação de Adequação Social

ECA- *Epidemiologic Catchment Area Study*

GRUDA- Grupo de Estudo de Doenças Afetivas do IPq HC FMUSP

HCL-32- Escala de Auto-Avaliação de Hipomania

HAM-D 17- Escala de Hamilton para avaliação de Depressão de 17 itens

IPq HC FMUSP- Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

NCS- *National Comorbidity Survey*

NCS-R- *National Comorbidity Survey Replication*

NESARC- *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*

OMS- Organização Mundial de Saúde

RDC- *Research Diagnostic Criteria*

SADS Lifetime- *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia lifetime version*

SCID- *Structured Clinical Interview for DSM*

SCI-MOODS- Entrevista Clínica Estruturada para o Espectro do Humor

SPSS v.15.0- *Statistical Package for the Social Sciences version 15.0*

TA- Transtornos Alimentares

TANE- Transtornos Alimentares Não Especificado

TDPM- Transtorno Disfórico Pré-Menstrual

TCAP- Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica

TB- Transtorno Bipolar

TB I- Transtorno Bipolar do Tipo I

TB II- Transtorno Bipolar do Tipo II

TDM- Transtorno Depressivo Maior

TEPT- Transtorno de Estresse Pós-Traumático

TOC- Transtorno Obsessivo-Compulsivo

TUS- Transtornos por uso de substâncias

UM-CIDI- *University of Michigan Composite International Diagnostic Interview*

YOUNG- Escala de Young para Avaliação de Mania

WHOQOL- Escala de Avaliação de Qualidade de Vida

WMH-CIDI- *World Mental Health Survey Composite International Diagnostic*

Interview

Lista de Ilustrações

Figura 1: Prevalência de comorbidade com Espectro Bipolar em Pacientes com Transtornos Alimentares.....	66
Figura 2- Uso de laxantes e anfetaminas ao longo da vida nos grupos TAsEB e TAcEB.....	72
Figura 3. Prevalência da comorbidade com TB e formas leves de EB em pacientes com TA.....	76
Figura 4- Proporção de subtipos de transtorno alimentar.....	79
Figura 5: Proporção de EB em cada subtipo de TA.....	80

Lista de Quadros

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para o transtorno do espectro bipolar segundo Ghaemi e colaboradores.....	14
---	----

Lista de Tabelas

Tabela 1- Critérios diagnósticos para Anorexia Nervosa de acordo com o DSM-IV-TR e CID-10.....	21
Tabela 2- Critérios diagnósticos para Bulimia Nervosa de acordo com o DSM-IV-TR e CID-10.....	22
Tabela 3- Características clínicas e demográficas dos grupos TAsEB e TAcEB.....	68
Tabela 4 – Comorbidade com outros transtornos do Eixo I nos grupos TAsEB e TAcEB.....	69
Tabela 5 – Características clínicas de gravidade nos grupos TAsEB, TAcEB e comparativo.....	71
Tabela 6: Uso de laxante e anfetamina ao longo da vida nos grupos TAsEB e TAcEB.....	72
Tabela 7 – Correlatos de sintomas de humor, impulsividade, imagem corporal, qualidade de vida e adequação social nos grupos TAsEB e TAcEB..	73
Tabela 8 – Análise de Regressão Linear Multivariada para os grupos TAsEB e TAcEB em que as variáveis dependentes são BSQ, EAS e WHOQol de acordo com nível de significância de 0,05.....	75
Tabela 9: Padrões de semelhanças entre os grupos TAsEB, TAcTB e TAcTBm para variáveis clínicas e correlatos através de análise post hoc.....	78
Tabela 10- Média, Desvio Padrão, Intervalo de Confiança e Frequência de cada variável de avaliação clínica nos sub-grupos de TA.....	81

RESUMO

Campos RN. *Ocorrência e correlatos do espectro bipolar em pacientes com transtornos alimentares atendidos em serviço terciário: projeto ESPECTRA* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

Pacientes com transtornos alimentares frequentemente apresentam comorbidades com outros transtornos psiquiátricos, em especial com os transtornos de humor. Apesar de estudos recentes sugerirem uma íntima relação com o transtorno bipolar, o estudo do espectro bipolar em suas formas abrangentes ainda não foi realizado nesta população. O presente trabalho estudou, em pacientes com transtornos alimentares atendidos em serviço terciário, a ocorrência do espectro bipolar e os correlatos de impulsividade, imagem corporal, sintomas de humor ao longo da vida, adequação social e qualidade de vida. Avaliou sessenta e nove pacientes com diagnóstico de anorexia nervosa, bulimia nervosa ou transtorno alimentar sem outra especificação e, como grupo comparativo, sessenta e nove mulheres sem diagnóstico de transtornos alimentares ou transtorno bipolar. A avaliação foi constituída pela Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM IV, avaliação clínica dos critérios de Zurich para diagnóstico do espectro bipolar, a Escala de Impulsividade de Barrat, o Questionário de Imagem Corporal, a Escala de Auto-avaliação de Hipomania, a Entrevista Clínica Estruturada para o Espectro do Humor, Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão, Escala de Young para Avaliação de Mania, a Escala de Adequação Social e a Escala de Avaliação da Qualidade de Vida. As comparações das médias das variáveis contínuas foram realizadas por meio dos testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney. A associação entre as variáveis categóricas e os grupos foi descrita através de tabelas de contingência e analisadas através do teste Chi-Quadrado de Pearson ou Exato de Fisher. A análise multivariada pelo método de stepwise foi realizada para verificar o efeito das variáveis sobre a imagem corporal, adequação social e qualidade de vida. O nível de significância alfa foi estabelecido em 5%. Os resultados mostraram que 68,1% das pacientes apresentaram comorbidade com espectro bipolar e isto esteve associado à maior renda familiar, proporção de pessoas casadas, comorbidade com uso de substâncias e mais sintomas maníacos/hipomaníacos ao longo da vida. Tanto o grupo com e sem comorbidade com espectro bipolar apresentaram maiores níveis de gravidade em todos os desfechos avaliados em relação ao grupo comparativo. No grupo de pacientes com comorbidade com espectro bipolar a qualidade de vida, impulsividade e comportamento suicida influenciaram a imagem corporal. Estes resultados mostraram que o espectro bipolar é uma comorbidade comum em pacientes com transtornos alimentares e está associado a correlatos de importância clínica, notadamente a comorbidade com uso de substâncias. Devido ao padrão de semelhança entre os grupos com e sem comorbidade com o espectro bipolar em relação a diversos desfechos avaliados a identificação da comorbidade pode ser difícil. Entretanto, o diagnóstico preciso e a identificação criteriosa de correlatos clínicos pode contribuir para futuros avanços no tratamento destas condições.

Descritores: Transtorno bipolar; Transtornos alimentares; Comorbidade; Epidemiologia

SUMMARY

Campos RN. *Ocurrence and correlates of bipolar spectrum in eating disorders patients of a tertiary service: ESPECTRA project*. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011.

Eating disorder patients often have comorbidities with other psychiatric disorders, especially with mood disorders. Although recent studies suggest an intimate relationship with bipolar disorder, the study of bipolar spectrum broader definition has not been done in this population. This work studied the occurrence of bipolar spectrum and correlates of impulsivity, body image, mood symptoms throughout life, social adjustment and quality of life in eating disorders patients of a tertiary service. Sixty-nine female patients diagnosed with anorexia nervosa, bulimia nervosa or eating disorder not otherwise specified and, as a comparative group, sixty-nine women without a diagnosis of eating disorder or bipolar disorder were evaluated. The evaluation comprised the Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders, clinical criteria for diagnosis of Zurich bipolar spectrum, Barratt Impulsiveness Scale, the Body Shape Questionnaire, the Hypomania Checklist-32, the Structured Clinical Interview for Mood Spectrum, Hamilton Depression Rating Scale, Young Mania Rating Scale, Social Adjustment Scale and the World Health Organization’s Quality of Life Questionnaire. Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests compared means of continuous variables. The association between categorical variables and the groups were described using contingency tables and analyzed using the chi-squared or Fisher exact test. Multivariate analysis using the stepwise method was performed to verify the effect of variables on body image, social adjustment and quality of life. The level of significance alpha was set at 5%. The results showed that 68,1% of patients had comorbidity with bipolar spectrum and this was associated with higher family income, proportion of married people, comorbidity with substance use and more manic/hypomanic symptoms throughout life. The groups with or without comorbidity with bipolar spectrum showed more severity in all outcomes compared with the comparison group. In patients with comorbid bipolar spectrum, quality of life, impulsivity and suicidal behavior influenced the body image. These results showed that the bipolar spectrum is a common comorbidity in patients with eating disorders and is associated with correlates of clinical importance, notably the comorbidity with substance use. Due to the pattern of similarity between the groups with and without comorbid bipolar spectrum in relation to various outcomes evaluated the identification of comorbidity can be difficult. However, the precise diagnosis and careful identification of clinical correlates may contribute to future advances in treating these conditions.

Descriptors: Bipolar disorder; Eating disorders; Comorbidity; Epidemiology

1 Introdução

1 Introdução

1.1 Evolução histórica do transtorno bipolar (TB)

O Transtorno Bipolar (TB) é descrito desde a antiguidade e seu conceito continua em evolução. Apesar de suas formas clássicas encontrarem descrições estáveis na literatura universal, a expansão de suas fronteiras diagnósticas ainda é alvo de controvérsia (Campos et al, 2010). Hipócrates e sua escola, nos séculos V e IV a.C., desenvolveram a primeira classificação dos transtornos mentais, discriminando sistematicamente a mania, a melancolia e a paranóia, argumentando que assim como nas outras doenças, os transtornos mentais não eram decorrentes de forças mágicas ou sobrenaturais. Já no século I d.C. Aretaeus da Capadócia descreveu a mania e a melancolia como fenômenos diferentes da mesma doença, conferindo à mesma o caráter de bipolaridade. Afirmou ainda que era biológica a etiologia desses quadros, isto é, consequência de um distúrbio cerebral e diferente dos estados secundários a um motivo psicológico. Esta abordagem biológica baseada na teoria dos humores (desenvolvida por Hipócrates) iria prevalecer até a Renascença, muitas vezes considerando a mania e melancolia entidades separadas, porém com forte conexão entre si (Angst e Marneros, 2001; Goodwin e Jamison 2007).

A discussão acerca do conceito de transtorno bipolar ressurgiu novamente no século XIX e Griesinger, em 1845, assinalou como “usual” a mudança da melancolia para a mania influenciando no desenvolvimento posterior deste conceito pela escola Francesa (Angst e Marneros, 2001). Em 1854 Falret e Baillarger descrevem, respectivamente, *la folie circulaire* e em *la folie à double forme* como uma entidade

única e cíclica. A principal diferença era o fato de Falret considerar os episódios separados por intervalos, o que não importava para Baillarger (Akiskal, 2006). Ainda no século XIX foram criados os termos hipomania por Mendel, em 1881, e ciclotimia por Kahlbaum, em 1882, como formas leves da doença (Goodwin e Jamison, 2007).

Entretanto para muitos a mania e melancolia ainda eram consideradas doenças distintas e somente com Kraepelin os limites da insanidade maníaco-depressiva foram delineados, ao dicotomizar as psicoses endógenas em “dementia praecox” e “psicose maníaco-depressiva”, constituindo o cerne do que atualmente considera-se o espectro bipolar. As características definidoras para essa distinção foram o curso episódico, o prognóstico benigno e a história familiar de doença maníaco-depressiva e, em 1913, na oitava edição de seu tratado, coloca virtualmente todas as formas de melancolia pertencendo à “doença maníaco-depressiva”, com especial atenção ao que chamamos hoje de depressão recorrente (Goodwin e Jamison, 2007). O reconhecimento dos estados mistos foi uma importante contribuição para embasar a ligação das duas fases da doença (Del Porto, 2004; Benazzi, 2006). As idéias desenvolvidas por Kraepelin passaram a ser amplamente aceitas e não estavam para ele encerradas, mas sim suscetíveis à influência das pesquisas e observação clínica, mostrando uma atitude flexível frente à evolução do sistema classificatório em psiquiatria (Angst e Marneros, 2001).

O conceito unitário kraepeliniano foi desafiado, principalmente, pela escola Wernicke-Kleist-Leonhard no início do século XX. Cada um destes autores, dividia, de forma semelhante, os transtornos de humor em unipolares e bipolares, com múltiplos subgrupos, o que tornou a classificação complicada e dificultou sua aceitação na comunidade científica. Assim, a ideologia proposta por Kraepelin

permaneceu reinando até 1966, quando foram publicados os trabalhos de Angst e Perris, independentemente, apoiando a diferenciação entre transtornos unipolares e bipolares (Marneros, 2001). Ambos os trabalhos mostraram que a “mania unipolar” está ligada aos transtornos bipolares, o que não ocorre com a depressão unipolar, que guarda características distintas no curso, genética, gênero e personalidade pré-mórbida.

A distinção unipolar-bipolar foi incorporada ao sistema diagnóstico americano em sua 3ª (DSM-III) e 4ª (DSM-IV) edição assim como na 10ª revisão do sistema classificatório internacional (CID-10). A estrutura destes sistemas coloca o TB como uma doença separada dos transtornos depressivos, mostrando prioridade do pólo sobre a ciclicidade e obscurecendo o fato de que as formas depressivas recorrentes estão mais ligadas à doença bipolar (Goodwin e Jamison, 2007).

O Espectro Bipolar do Humor (EB)

O termo “bipolar” passou a ser usado referindo-se a transtornos do humor a partir dos trabalhos de Kleist e seus seguidores, no início do século XX (Angst e Gamma, 2002). A distinção entre bipolar tipo I (com episódios maníacos) e bipolar tipo II (com episódios hipomaníacos) por Dunner em 1976 e a descrição do bipolar tipo III (episódios maníacos ou hipomaníacos secundários à farmacoterapia) por Klerman, em 1981, ajudou a delimitar o que se entende atualmente como Espectro Bipolar (Marneros, 2001).

O modelo de Espectro Bipolar (EB) sugere que apresentações que não são oficialmente reconhecidas fazem parte de um *continuum* do TB e pode estar referindo-se a diferentes dimensões de uma só entidade, como por exemplo,

depressão unipolar/TB I; episódios infreqüentes/ciclagem contínua; TB/Esquizofrenia; TB/Transtorno de Personalidade (Borderline) (Phelps et al, 2008). Este é um dos temas mais polêmicos no que se refere ao TB apesar de dados que apóiam este conceito serem cada vez mais apresentados.

A abordagem dimensional implícita no modelo de Espectro Bipolar caracteriza cada paciente de acordo com sua posição em determinadas dimensões. Apesar da dificuldade em testar generalizações com este modelo a sua validação poderá ajudar na identificação de marcadores genéticos, preditores clínicos de vulnerabilidade e tratamento profilático (Goodwin e Jamison, 2007).

1.2 Evolução histórica dos transtornos alimentares (TA)

Há inúmeras descrições ao longo da história de mulheres jovens recusando alimentarem-se por razões psicológicas, bem como relatos de auto-inanição induzida pelo jejum em santas na idade média como, por exemplo, Catherine de Siena (1347-1380) na Itália (Halmi, 2003). Em 1873 Ernest-Charles Lasègue cria o termo diagnóstico “anorexia histérica” (*l’anorexie hystérique*) e em 1874 William Gull publica um trabalho dando o título Anorexia Nervosa e o termo passa a fazer parte do cenário médico (Shorter, 2005). Há semelhanças entre estes comportamentos e a Anorexia Nervosa (AN) definida atualmente, e o ato de fazer dieta parece ser o fator de risco comum que atravessou séculos (Halmi, 2003).

A estabilidade desta condição ao longo do tempo aponta características até hoje válidas, como o início na adolescência e predomínio no sexo feminino. Citações esparsas ocorreram até o século XX, quando Feighner et al. (1972) criou critérios

bem definidos para AN, que continuaram em evolução nos sistemas classificatórios atuais, DSM-IV (APA, 1994) e CID-10 (OMS, 1993).

Os sintomas da bulimia, de acordo com os gregos antigos, significavam uma fome suficiente para comer um boi (“bous” = boi; “limos” = fome) (Shorter, 2005). O médico grego Galeno (130-200 A.C.) definiu *boulimus* (grande fome) como uma disfunção digestiva e a Encyclopaedia Britannica descreve em 1797 a Bulimia como “uma doença em que os pacientes são afetados por um desejo de comer insaciável e perpétuo” (Halmi, 2003). Russel, em 1979, denominou bulimia nervosa o quadro clínico de episódios de compulsão alternados com anorexia com manutenção do peso (Shorter, 2005).

1.3 Características clínicas e classificação

1.3.1 Características clínicas do transtorno bipolar

No TB os sintomas maníacos e depressivos apresentam-se de forma cíclica e recorrente, mas o caráter dinâmico da doença com a sobreposição e flutuação dos sintomas é fundamental para entender esta entidade de uma forma global. O humor representa o estado do indivíduo em relação ao ambiente e é considerado a alteração nuclear no TB. Mania e depressão não são estados de humor opostos, pois sendo patológicos o seu oposto seria o humor normal (Sims, 2003), mas variações anormais qualitativamente distintas.

Estados Maníacos

Estados maníacos caracterizam-se pelo humor expandido, aceleração do discurso e pensamento, aumento da energia e nível de atividade física e mental, irritabilidade, impulsividade e alterações perceptuais (Goodwin e Jamison, 2007). Subjetivamente, podem ser descritos como um estado diferente do normal, mas raramente são percebidos como sintomas. O tipo e intensidade destes sintomas combinados determinam também a subclassificação de um estado mais leve, a hipomania. Na hipomania as alterações em geral não ocasionam sérios problemas ao funcionamento pessoal, ao passo que na mania levam ao marcante comprometimento da vida do indivíduo, sua família e sociedade (Goodwin e Jamison, 2007). O humor nos quadros maníacos apresenta-se exaltado e geralmente com subjacente irritabilidade e instabilidade. O indivíduo torna-se mais extrovertido, demonstra bem-estar e euforia. O pensamento pode apresentar desde alterações leves nos nexos associativos até tornar-se fragmentado e incoerente e seu conteúdo pode adquirir a tonalidade grandiosa ou arrogante e por vezes deliróide. O aumento e diversidade das atividades apresentam-se de inúmeras formas, sendo que nos casos mais leves aparenta melhora do rendimento habitual do indivíduo, mas à medida que se intensifica a alteração torna-se errática e prejudicial. Associado com o aumento da impulsividade pode levar o indivíduo a comportamentos de risco e agressividade.

Estados Depressivos

Caracterizam-se pela diminuição de aspectos da emoção e comportamento que afetam funções físicas e psicológicas (Sims, 2003). Os sintomas apresentam-se, difusamente e em variadas proporções, nos planos afetivo, cognitivo e volitivo. Apesar da possibilidade de ocorrer sem a queixa de depressão como um sintoma, a

alteração do humor é a mais estável nas diversas apresentações dos quadros depressivos, caracterizando-se pelo desamparo, pessimismo, tristeza e negatividade da tonalidade afetiva. De acordo com Whybrow (1997) o termo melancolia seria mais adequado, pois reflete a verdadeira agitação interna e confusão do pensamento com o desaparecimento da harmonia das emoções. A atividade mental está lentificada, levando à indecisão e rumações, pensamentos hipocondríacos que podem chegar ao nível psicótico e ideação suicida de diversas proporções. Também o comportamento e atividades estão lentificados resultando em fadiga, isolamento e alterações do sono e apetite.

Estados Mistos

Os estados mistos caracterizam-se por uma complexa apresentação clínica de combinação de sintomas em intensidade e proporção variadas. Representam tanto um estado de transição entre as fases depressiva e maníaca bem como uma condição clínica independente com características comuns a ambas (Goodwin e Jamison, 2007). A definição precisa deste quadro clínico é controversa uma vez que nos estados “puros” de mania ou depressão podemos encontrar alguns sintomas do pólo oposto e, portanto, a definição de um limiar determinante dos estados mistos torna-se arbitrária.

Curso e evolução

A evolução cíclica é característica central do TB. Segundo Kraepelin o caráter episódico e a evolução menos devastadora eram pontos cruciais na distinção

entre psicose maníaco-depressiva e demência precoce (esquizofrenia) (Goodwin e Jamison 2007).

Episódios depressivos bipolares duram mais que maníacos e menos que os depressivos unipolares, são de início insidioso, ao passo que episódios de mania freqüentemente surgem abruptamente (em poucos dias ou até mesmo horas), e a variação no tempo de duração dos episódios depressivos seria individual e sem influência do número de ciclos, diferentemente dos quadros maníacos (Goodwin e Jamison, 2007). Episódios mistos levavam em média 4,6 semanas a mais para remitir que um episódio de mania (13,4 semanas para estado misto e 8,8 semanas para depressão) (Keller *et al.*, 1986).

Avaliando prospectivamente por um período de 2-4 anos depois da internação por um primeiro episódio de mania ou misto observou-se que, após a alta, 98% dos pacientes apresentaram recuperação sindrômica, 72% recuperação sintomática e 43% recuperação funcional, e 34% dos que apresentaram recuperação recaíram nesse período (Tohen et al, 2003). No STEP-BD aproximadamente metade dos pacientes apresentaram novo episódio em um período de 2 anos, sendo a maioria (70%) para o pólo depressivo (Perlis et al, 2006).

Em amplo e importante estudo do *National Institute of Mental Health* (NIMH), o *Collaborative Program on Psychobiology of Depression, Clinical Studies* (CDS), foram evidenciadas altas taxas de recorrência da mania: 48% no primeiro ano e 81% em 5 anos (Keller *et al.*, 1993). As taxas foram ainda superiores nos estados mistos, de 57% em 1 ano e 91% em 5 anos. O risco de recorrências nos pacientes que se mantiveram assintomáticos após 1 ano diminuiu bastante ao longo de 5 anos, mas

atingiu 71% em 10 anos, mesmo naqueles que mantiveram litioterapia (Coryell *et al.*, 1995).

A manutenção de sintomas residuais no seguimento de 223 TB I e II durante em média 17 anos do CDS confirmou que a recuperação incompleta foi o principal fator de risco de ocorrência de um novo episódio, ao lado da história de 4 ou mais episódios afetivos prévios (Judd *et al.*, 2008). A gravidade dos sintomas oscilou no mesmo indivíduo, havendo um predomínio dos estados subsindrômicos sobre as formas completas da doença, o que colaborou para a morbidade da doença (Judd *et al.*, 2003).

Revisando 6 estudos com mais de 12 anos de seguimento, Goodwin e Jamison (2007) determinaram taxas de cronificação acima de 25% em 5 estudos e concluíram que, utilizando o critério de recuperação social, cerca de um terço dos pacientes permanecia cronicamente sintomático. Em seguimento de 12 meses após a internação, a evolução foi semelhante para pacientes com episódios maníacos e mistos (Keck *et al.*, 1998), enquanto Keller *et al.* (1986) observaram cronificação em 32% dos episódios mistos e 7% das manias puras após um seguimento de 18 meses. O pior prognóstico se associou à persistência de sintomas depressivos nos dois primeiros anos de evolução em pacientes seguidos por 15 anos, ao passo que a persistência de sintomas maníacos não apresentou essa correlação (Angst e Sellaro, 2000). No estudo de Zurique, Angst e Preisig (1995) observaram que, entre pacientes com idade média de 68 anos, apenas 16% se recuperaram, 52% tinham episódios recorrentes e o restante (32%) estava cronicamente doente ou havia cometido

suicídio, e encontraram transtornos mentais orgânicos em 14,5% dos casos, não relacionados ao número de episódios anteriores a esse diagnóstico.

1.3.2 TB e os sistemas classificatórios: CID e DSM

Tanto a CID 9 (1978) como o DSM II (1968) enfatizavam os aspectos da personalidade na neurose depressiva e na ciclotimia, e com a influência da teoria psicodinâmica na psiquiatria estes quadros ficavam destinados a receber tratamento fundamentalmente psicoterápico (Freeman,1994). Seguindo o trabalho de Akiskal (1977), entre outros pesquisadores, e ainda levando em consideração dados obtidos pelo Research Diagnostic Criteria (RDC) (1978) a ciclotimia foi incluída no capítulo de transtornos de humor do DSM III (1980) e posteriormente na CID 10 (OMS, 1993) e DSM IV (APA,1994), juntamente com a distimia, seguindo a influência da escola neo-kraepeliniana (Goodwin e Jamison, 2007).

O DSM-IV-TR (APA, 2000) descreve os episódios de humor (depressivo, maníaco, misto e hipomaníaco) como construtos elementares para o diagnóstico dos transtornos de humor: Transtornos Depressivos, Transtornos Bipolares, Transtornos de humor devido a uma condição médica geral e Transtornos de humor induzidos por substância.

Os sistemas classificatórios atuais, CID-10 e DSM-IV, determinam diretrizes operacionais para o diagnóstico do TB em categorias que é criticado por apresentar uma sensibilidade que distancia o clínico da realidade de sua prática diária. Dessa forma os próprios relatos da literatura científica mundial, por utilizarem estes sistemas vigentes, produzem dados que não podem ser extrapolados para toda a população. As principais críticas a este modelo referem-se à duração prevista para os

episódios (tanto depressivos como hipomaníacos), os critérios restritivos na definição de episódios mistos, exclusão de todas as formas de depressão unipolar e o fato de não serem considerados os antecedentes familiares (Demétrio, 2005; Goodwin e Jamison, 2007).

Apesar dos progressos obtidos, estes critérios operacionais ainda mostram limitação na prática clínica e à medida que novas propostas surgem e as fronteiras diagnósticas do transtorno bipolar expandem-se, aumenta a discrepância com os sistemas classificatórios em vigor.

1.3.3 Espectro Bipolar

Desde as descrições de Kraepelin sobre a “disposição pessoal” e “estados fundamentais” como expressões sub-clínicas da Psicose Maníaco-Depressiva (von Zerssen and Akiskal, 1998) inúmeras apresentações relacionadas ao TB além de suas formas clássicas foram descritas. Angst (1978, *apud* Goodwin e Jamison, 2007) também havia proposto uma classificação incluindo a hipomania, a ciclotimia, a mania e a depressão em várias combinações. Akiskal e seu grupo de colaboradores têm sido um dos principais expoentes na defesa de uma abordagem mais ampla do espectro bipolar do humor (Demétrio, 2005). Trabalhos levando em consideração o temperamento, a epidemiologia, a história familiar e a resposta a medicações são apresentados como forma de validar uma abordagem menos restritiva (Akiskal et al, 1977; Akiskal et al, 1995). Outra importante contribuição foi a proposta de que os estados mistos seriam explicados pela ocorrência de um episódio de humor de polaridade oposta ao temperamento usual do indivíduo (Marneros, 2001)

Dentre os modelos de Espectro Bipolar recentes mais estruturados podemos destacar o de Akiskal e Pinto (1999), Ghaemi et al (2001), Angst et al (2003) e Sachs (2004).

Akiskal e Pinto (1999) apresentam um modelo de descrição tipológica de casos com várias categorias baseado na observação das possíveis manifestações comportamentais do TB e seu espectro. Propõem que o Espectro Bipolar seja composto por oito categorias, variando de $\frac{1}{2}$ até IV $^{1/2}$, que inclui as denominações oficiais dos tipos I e II, e acrescenta o Transtorno esquizoafetivo ($\frac{1}{2}$), casos de hipomanias prolongadas ($I^{1/2}$), depressão maior superimposta à ciclotimia ($II^{1/2}$), Hipomania secundária ao uso de antidepressivos (III), depressão e hipomania precipitada por abuso de substâncias ($III^{1/2}$) e depressão maior superimposta à hipertimia (IV). Apesar de bastante difundida esta proposta carece de validação epidemiológica ou genética que sustente sua utilidade clínica.

O Transtorno do Espectro Bipolar é uma proposta de Ghaemi et al (2002) que segue o modelo com lista de sintomas do DSM e por isso é mais familiar ao clínico. Nesta nova categoria incluem-se os casos de depressão sem história de mania ou hipomania e verifica-se a presença de outros marcadores de bipolaridade, com ênfase na história familiar de TB nos casos de mania ou hipomania induzidos por antidepressivos (quadro 1).

O Espectro Bipolar proposto por Angst (2003) baseia-se na redefinição da hipomania através de dados epidemiológicos de uma coorte bem caracterizada. O seguimento de uma amostra populacional de adultos jovens em Zurich por mais de 20 anos forneceu dados relativos ao continuum do normal ao patológico em relação ao humor e aumento de atividade (*overactivity*).

Validando clinicamente esta análise através da história familiar, curso e características clínicas (incluindo depressão e uso de substâncias) Angst et al (2003) mostraram que:

1- O aumento de atividade (ativação) é um sintoma nuclear da hipomania assim como o humor eufórico ou irritado;

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para o transtorno do espectro bipolar segundo Ghaemi e colaboradores

<p>A) Presença de um episódio depressivo maior de acordo com o DSM-IV</p> <p>B) Ausência de episódios espontâneos de manias ou hipomanias</p> <p>C) Um dos seguintes itens mais dois dentre os D ou ambos e um D</p> <p>1- História familiar de transtorno bipolar em parente de primeiro grau</p> <p>2- Mania ou hipomania induzida por antidepressivos</p> <p>D) Se não houver nenhum item D, seis dentre os nove a seguir são necessárias:</p> <p>1- Personalidade hipertímica</p> <p>2- Mais de três episódios depressivos recorrentes</p> <p>3- Episódios depressivos durando menos de três meses</p> <p>4- Sintomas depressivos atípicos</p> <p>5- Episódios depressivos psicóticos</p> <p>6- Primeiro episódio depressivo antes dos 25 anos de idade</p> <p>7- Depressão pós-parto</p> <p>8- Perda aguda de efeito do antidepressivo</p> <p>9- Falta de resposta a mais de três ensaios antidepressivos</p>
--

Adaptado de Ghaemi et al, 2002

- 2- A duração do episódio não é fundamental para definir hipomania, desde que pelo menos 3 sintomas dos 7 relacionados estejam presentes e haja uma alteração perceptível no funcionamento;
- 3- Sintomas hipomaniacos abaixo deste limiar, quando associados a quadros depressivos, são indicativos importantes de bipolaridade.

Desta forma a prevalência do Espectro Bipolar com a re-definição do TB II seria de 11% e as formas mais leves, consideradas no limite entre a normalidade e a doença, chegariam a 12,7%, totalizando 23,7% para todo o Espectro Bipolar.

Avaliando uma população clínica de 5635 pacientes deprimidos em 18 países da Europa, Ásia e norte da África, Angst et al (2011) compararam a prevalência de TB de acordo com os critérios do DSM-IV-TR e com o especificador de bipolaridade. Este especificador para o diagnóstico de Espectro Bipolar, também conhecido como critérios de Zurich, propõe que o aumento de atividade seja incluído como um sintoma fundamental juntamente com o humor eufórico ou irritável pois os pacientes estão mais propensos a reconhecer mudanças nos níveis de atividade do que mudanças no humor (Angst et al, 2011). Quadros de mania ou hipomania breves (1, 2 ou 3 dias) são válidos e não há um limiar diagnóstico quanto à duração do episódio. Apesar de episódios mais longos apresentarem maior proporção de validadores para bipolaridade, diferenças significativas foram demonstradas entre quadros com episódios hipomaniacos de 1 dia de duração em relação ao transtorno depressivo maior (Angst et al, 2011). Também não são excluídos os quadros secundários ao uso de antidepressivos, substâncias ou condição médica geral. Seus resultados mostraram que de acordo o DSM-IV-TR a prevalência de TB nesta

amostra foi 16% e considerando o especificador para bipolaridade a prevalência foi 47% e este grupo manteve as associações significativas com os validadores de história familiar de TB e recorrência dos episódios (Angst et al, 2011).

O modelo do Índice de Bipolaridade proposto por Sachs (2004) considera que o diagnóstico do TB baseado puramente nos sintomas de humor é pouco confiável e, portanto, deve-se levar consideração outras dimensões como o curso da doença, características associadas, história familiar e resposta ao tratamento. O Índice de Bipolaridade foi desenvolvido por um comitê de especialistas experientes que determinou a realização do diagnóstico através da avaliação de 5 dimensões: 1) características do episódio, 2) idade de início, 3) curso da doença/características associadas, 4) resposta ao tratamento e 5) história familiar. Atribuíram pontuações às características possíveis em cada um dos cinco domínios, e as pontuações mais altas estão relacionadas a traços mais típicos do TB. Este sistema de pontuação fornece o índice de confiança para se considerar a bipolaridade em um paciente de forma dimensional. Um paciente hipotético com as características de bipolaridade mais convincentes pontuaria 100, e a maioria dos pacientes com TB I pontuaria acima de 60. Este é um conceito que permite avaliar a doença através de uma gradação onde o paciente está inserido em um ponto no contínuo entre formas unipolares e bipolares, e não classificado em determinada categoria. Apesar de ser um instrumento não normatizado em relação a um grupo controle, o Índice de bipolaridade constitui um modelo de organização sistematizada dos marcadores não maníacos de bipolaridade com utilidade clínica (Phelps, 2008).

1.3.4 Características clínicas dos transtornos alimentares

Anorexia Nervosa

As características essenciais da AN são a recusa em manter o peso corporal dentro normalidade mínima, medo intenso de ganhar peso e alteração significativa da percepção da forma e tamanho do corpo, podendo estar acompanhada de amenorréia nas mulheres pós-menarca (APA, 2000). Desta forma o termo Anorexia é empregado de forma equivocada uma vez que a perda de apetite é rara, porém está consagrado pelo uso e por isso ainda figura nos sistemas classificatórios.

Os aspectos psicológicos nucleares da AN envolvem a incansável busca pelo emagrecimento, o medo de se tornar obeso e a distorção da imagem corporal (Halmi, 2003). O critério de peso é considerado nas classificações atuais, sendo que a CID-10 especifica 15% abaixo do peso esperado para altura e idade, enquanto o DSM-IV considera o peso corporal menor que 85% do esperado (Tabela 1). Entretanto os estudos mostram que não há uma quantidade de alteração no peso que esteja associada a sintomas específicos, de modo que pode haver um emagrecimento significativo e o paciente ainda apresentar-se na faixa de peso esperado no seu caso.

Enquanto o intenso medo de engordar é uma característica que permanece estável ao longo dos anos, a alteração da imagem corporal tem se desenvolvido de uma auto-percepção visual até um conceito mais complexo de dimensões relacionadas à atitude e afeto (Halmi, 2003).

O critério amenorréia é controverso e acrescenta pouco à definição de AN (Garfinkel, 1995). Alguns autores acreditam que a amenorréia é um sinal de comprometimento hipotalâmico, pois de um quinto a um terço dos casos pode cursar

antes da perda de peso significativa (Falk e Halmi, 1982 ; Russel, 1970). Entretanto outros acreditam que a amenorréia é conseqüência da dieta e comprometimento físico (Pirke et al, 1979) ainda que estudos mostrem que a normalização dos ciclos menstruais está mais associado à melhora psicológica do que à recuperação do peso (Falki e Halmi, 1982).

Os critérios do DSM-IV especificam a AN em tipos restritivo e compulsão/purgativo, sendo que no primeiro a perda de peso é conseguida através de dietas, jejum ou exercícios físicos e no segundo através de purgações (vômitos auto-induzidos, uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas) com ou sem compulsão. Esta divisão baseia-se na diferença que estes tipos apresentam em relação a comportamentos impulsivos, prevalência de obesidade pré-mórbida, história familiar de obesidade e traços de personalidade (APA, 1994). Assim, pacientes que apresentam compulsão e purgação e preenchem critérios para AN não são diagnosticados com BN.

A inanição da Anorexia Nervosa e os comportamentos purgativos às vezes associados a ela acarretam alterações clínicas significativas. Estas incluem o desenvolvimento de anemia normocítica normocrômica, prejuízo da função renal (associado com desidratação crônica e hipocalemia), problemas cardiovasculares (hipotensão severa, arritmias), problemas dentários e osteoporose (conseqüência do baixo consumo e absorção de cálcio, secreção reduzida de estrógeno e maior secreção de cortisol) (APA, 2000). Além da amenorréia, pode haver queixas de constipação, dor abdominal, intolerância ao frio, letargia e excesso de energia. Também pode haver hipotensão significativa, hipotermia e pele seca e alguns indivíduos desenvolvem lanugo (pêlos finos) no tronco. O achado que mais chama a

atenção no exame físico é a aparência emaciada (Sadock e Sadock, 2007). Alguns desenvolvem edema periférico, especialmente durante a restauração do peso ou quando abandonam o abuso de laxantes e diuréticos (APA, 2000). Raramente petéquias, em geral nas extremidades, podem indicar uma diátese hemorrágica. Alguns indivíduos evidenciam um amarelamento da pele, associado com hipericarotenemia. A hipertrofia das glândulas salivares, particularmente das glândulas parótidas, pode estar presente (Sadock e Sadock, 2007). Os indivíduos que induzem vômito podem ter erosão do esmalte dentário e alguns têm cicatrizes ou calos no dorso das mãos, causados pelo contato com os dentes quando utilizam as mãos para induzir o vômito (Halmi, 2003).

Devido à inanição bem como aos vômitos induzidos e abuso de laxantes, diuréticos e enemas alterações de exames laboratoriais podem estar presentes como anemia, leucopenia, aumento dos níveis séricos de uréia, amilase e bicarbonato de sódio e diminuição dos níveis séricos de zinco, fosfato, magnésio, cloro e potássio (APA, 2000). Baixos níveis de estrógeno sérico são encontrados em mulheres e baixos níveis de testosterona são encontrados em homens, devido a uma regressão do eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal. No exame eletrocardiográfico bradicardia sinusal e, raramente, arritmias podem ser encontrados (APA, 2000).

Bulimia Nervosa

O termo bulimia significa comer compulsivo que é um comportamento que pode ocorrer tanto na AN quanto em pessoas normais (Halmi, 2003). O DSM-IV-TR define compulsão como a ingestão em um curto período de tempo de uma quantidade de comida que é considerada maior do que a maioria das pessoas comeria na mesma

situação. A BN caracteriza-se por compulsões alimentares e métodos compensatórios inadequados para prevenir o ganho de peso, acompanhados de excessiva influência da forma e peso corporal na auto-avaliação (APA, 2000) (Tabela 2).

Russel (1979) criou o termo Bulimia Nervosa e como a maioria dos casos tinha história prévia de AN, considerou como sendo um estágio evolutivo da mesma. Como as primeiras classificações não incluíam o critério de tempo e frequência dos episódios, houve uma prevalência superestimada do transtorno por levar em conta estudantes que tinham compulsão ocasional, mas sem comprometimento funcional. Isto levou à inclusão de critérios arbitrários baseados na clínica em relação à frequência e cronicidade dos episódios a partir do DSM-III-R (Halmi, 2003).

1.3.5 TA e os sistemas classificatórios: CID e DSM

Tanto o DSM-IV quanto a CID-10 apoiam-se em fenômenos descritivos para o diagnóstico de TA. Os critérios diagnósticos da CID-10 são similares aos utilizados no DSM-IV, mantendo a mesma frequência e cronicidade, e equivalentes em relação à perda de controle para comer e à influência do peso e forma corporal na auto-avaliação (Tabela 1 e 2). A principal diferença nestes dois sistemas é que o DSM-IV tem não classifica os episódios de compulsão como BN no contexto de AN e para a CID-10 pacientes com baixo peso que purgam são bulímicos.

A definição da magnitude da compulsão alimentar nos critérios da CID-10 e do DSM-IV carece de precisão. Utilizando descrições como “uma grande quantidade de comida” a definição do que é considerado compulsão depende essencialmente do julgamento do examinador.

Tabela 2- Critérios diagnósticos para Anorexia Nervosa de acordo com o DSM-IV-TR e CID-10

DSM-IV-TR	CID-10
Recusa em manter o peso dentro ou acima do mínimo normal adequado à idade e à altura; por exemplo, perda de peso, levando à manutenção do peso corporal abaixo de 85% do esperado, ou fracasso em ter o peso esperado durante o período de crescimento, levando a um peso corporal menor que 85% do esperado.	Há perda de peso ou, em crianças, falta de ganho de peso, e peso corporal é mantido em pelo menos 15% abaixo do esperado.
Medo intenso do ganho de peso ou de se tornar gordo, mesmo com peso inferior.	A perda de peso é auto-induzida pela evitação de “alimentos que engordam”.
Perturbação no modo de vivenciar o peso, tamanho ou forma corporais; excessiva influência do peso ou forma corporais na maneira de se auto-avaliar; negação da gravidade do baixo peso.	Há uma distorção na imagem corporal na forma de uma psicopatologia específica de um pavor de engordar.
No que diz respeito especificamente às mulheres, a ausência de pelo menos três ciclos menstruais consecutivos, quando é esperado ocorrer o contrário (amenorréia primária ou secundária). Considera-se que uma mulher tem amenorréia se os seus períodos menstruais ocorrem somente após o uso de hormônios; por exemplo, estrógeno administrado.	Um transtorno endócrino generalizado envolvendo o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal é manifestado em mulheres como amenorréia e em homens como uma perda de interesse e potência sexuais (uma exceção aparente é a persistência de sangramentos vaginais em mulheres anoréxicas que estão recebendo terapia de reposição hormonal, mais comumente tomada como uma pílula contraceptiva).
<p>Tipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Restritivo: não há episódio de comer compulsivamente ou prática purgativa (vômito auto-induzido, uso de laxantes, diuréticos, enemas). - Purgativo: existe episódio de comer compulsivamente e/ou purgação 	Comentários: Se o início é pré-puberal, a seqüência de eventos da puberdade é demorada ou mesmo detida (o crescimento cessa; nas garotas, as mamas não se desenvolvem e há uma amenorréia primária; nos garotos, os genitais permanecem juvenis). Com a recuperação, a puberdade é com freqüência completada normalmente, porém a menarca é tardia; os seguintes aspectos corroboram o diagnóstico, mas não são elementos essenciais: vômitos autoinduzidos, purgação auto-induzida, exercícios excessivos e uso de anorexígenos e/ou diuréticos.

Tabela 3- Critérios diagnósticos para Bulimia Nervosa de acordo com o DSM-IV-TR e CID-10

DSM-IV-TR	CID-10
<p>A. Episódios recorrentes de consumo alimentar compulsivo – episódios bulímicos – tendo as seguintes características:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ingestão em pequeno intervalo de tempo (i.e., aproximadamente em duas horas) uma quantidade de comida claramente maior do que a maioria das pessoas comeria no mesmo tempo e nas mesmas circunstâncias; e 2. sensação de perda de controle sobre o comportamento alimentar durante os episódios (i.e., a sensação da não conseguir parar de comer ou controlar o quê e quanto come). 	<p>A. O paciente sucumbe a episódios de hiperfagia, nos quais grandes quantidades de alimento são consumidas em curtos períodos de tempo (pelo menos duas vezes por semana durante um período de três meses).</p>
<p>B. Comportamentos compensatórios inapropriados para prevenir ganho de peso, como vômito auto-induzido, abuso de laxantes, diuréticos ou outras drogas, dieta restrita ou jejum ou, ainda, exercícios vigorosos.</p>	<p>B. Preocupação persistente com o comer e um forte desejo ou um sentimento de compulsão a comer.</p>
<p>C. Os episódios bulímicos e os comportamentos compensatórios ocorrem, em média, duas vezes por semana, por pelo menos três meses.</p>	<p>C. O paciente tenta neutralizar os efeitos “de engordar” dos alimentos por meio de um ou mais do que segue: vômitos auto-induzidos, purgação auto-induzida, períodos de alternância de inanição, uso de drogas tais como anorexígenos, preparados tireoidianos ou diuréticos.</p> <p>Quando a bulimia ocorre em pacientes diabéticos, eles podem negligenciar seu tratamento insulínico.</p>
<p>D. A auto-avaliação é indevidamente influenciada pela forma e peso corporais. O distúrbio não ocorre exclusivamente durante episódios de anorexia nervosa.</p>	<p>D. Há uma auto-percepção de estar muito gorda, com pavor intenso de engordar e com uso exercícios excessivos ou jejuns.</p>
<p>Tipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Purgativo: auto-indução de vômitos, uso indevido de laxantes e diuréticos, enemas. - Sem purgação: sem práticas purgativas, prática de exercícios excessivos ou jejuns. 	

Os episódios recorrentes de compulsão alimentar são determinados em ambos os sistemas classificatórios como a ocorrência da compulsão pelo menos duas vezes por semana por três meses (OMS, 1993; APA, 1994). Entretanto este é um critério arbitrário que visa evitar a aplicação do diagnóstico a indivíduos que apresentam o problema ocasionalmente e são necessários estudos populacionais para determinar o significado clínico desta definição ou fornecer evidências para uma proposta melhor.

A classificação do DSM-IV inclui os subtipos purgativos e não-purgativos, o que não está presente na CID-10. Esta divisão apoiou-se em evidências que mostram que o tipo purgativo tem sintomatologia mais grave, inicia-se em idade mais precoce e tem maiores taxas de comorbidade com depressão, ansiedade e uso de álcool (Hay e Faiburn, 1998; Tobin et al, 1997).

1.3.6 Espectro dos transtornos alimentares

As formas de transtornos alimentares não especificados (TANE) são reconhecidas nos sistemas classificatórios como variações da AN e BN que não preenchem critérios específicos para estes transtornos, mas apresentam significativo comprometimento funcional. Na CID-10 são descritos como AN atípica, BN atípica, hiperfagia associada a outras perturbações psicológicas, vômitos associados a outras perturbações psicológicas e transtorno alimentar não especificado (OMS, 1993). No DSM-IV estão descritos simplesmente como formas que não preenchem critérios, e citam exemplos (APA, 2000). A proposta de que o Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) constituísse uma nova categoria foi feita por Spitzer et al em 1993 e a definição de critérios específicos para seu diagnóstico é apresentada

no apêndice do DSM-IV como sugestão para pesquisas futuras. Um dos principais problemas em relação à determinação do TCAP é a sua distinção em relação à BN não purgativa, pois em ambas há a compulsão alimentar sem comportamentos purgativos compensatórios (APA, 2000). A diferença essencial reside na presença de psicopatologia relacionada ao peso e forma.

TANE são as formas mais comuns de TA em serviços ambulatoriais não especializados ou de referência, representando em média 60% das amostras (Fairburn e Bohn, 2005). Este é um ponto crucial a ser avaliado nas redefinições dos sistemas classificatórios uma vez que há o risco de não reconhecer as formas mais prevalentes de TA se estas forem mantidas como um diagnóstico residual. Estudos têm mostrado que o TANE apresenta gravidade semelhante à das síndromes completas (AN e BN) e muitas vezes evoluem ao longo do tempo de casos leves até os mais graves (Martin et al, 2000; Cotrufo et al, 1998; Shisslak et al, 1995). Avaliando prospectivamente os TANE, Agras et al (2009) mostraram que estes comportam-se como um estágio intermediário entre as síndromes completas (AN e BN) e o estado de remissão. Os TANE remitem mais rápido, mas não há diferença no tempo até a recaída e somente 18% dos TANE não evoluem para AN ou BN (Agras et al, 2009).

1.4 Estudos de prevalência

1.4.1 Prevalência do transtorno bipolar

Os primeiros grandes estudos epidemiológicos em psiquiatria datam do final da década de 1970 e nos anos seguintes um considerável corpo de evidências foi estabelecido sobre a epidemiologia do TB.

O primeiro inquérito populacional a utilizar instrumentos diagnósticos padronizados foi o estudo de New Haven (Weissman e Myers, 1978). Ele foi conduzido em 1975 utilizando o SADS-Lifetime para o diagnóstico baseado no Research Diagnostic Criteria (RDC) e a prevalência ao longo da vida encontrada foi de 0,6% para TB I e 1,2 % para TB II. O estudo Amish avaliou uma população genética e culturalmente homogênea de protestantes conservadores na Pensilvânia (Egeland et al, 1983) e possibilitou eliminar variáveis de confusão como abuso de álcool e drogas e comportamentos violentos e criminosos. Avaliou o período de 1976 a 1980 e identificou cerca de 1% da população com transtornos afetivos, sendo metade dos casos de TB I ou II e a outra metade de depressão unipolar.

Com o intuito de obter dados epidemiológicos precisos e confiáveis sobre os transtornos mentais nos Estados Unidos, foi conduzido de 1980 a 1984 o estudo ECA (*Epidemiologic Catchment Area*) (Regier et al, 1984). Foi utilizado o Diagnostic Interview Schedule (DIS) levando-se em consideração os sistemas diagnósticos do DSM-III, RDC e critérios de Feighner que forneceram dados de prevalência ao longo da vida e prevalência pontual para 1 ano, 6 meses, 1 mês e 2 semanas. A prevalência para TB I foi de 0,8% ao longo da vida e 0,6% no último ano.

Pesquisadores da universidade de Michigan em Ann Arbor conduziram entre 1990 e 1992 o estudo NCS (*National Comorbidity Survey*) utilizando o UM-CIDI como instrumento diagnóstico seguindo os critérios do DSM-III-R (Kessler et al 1994). Ao contrário do estudo ECA que avaliou apenas 5 regiões, o NCS obteve uma

amostra representativa de toda a população americana (Goodwin e Jamison, 2007). Dez anos após o término do NCS, Kessler et al (2005) realizaram uma replicação deste, o NCS-R, utilizando o WMH-CIDI (versão World Mental Health Survey do CIDI) para fornecer diagnóstico de acordo com o DSM-IV. A prevalência de TB I ao longo da vida foi de 1,7% no NCS com distribuição semelhante entre homens e mulheres e idade média de início aos 23,3 anos. Já no NCS-R a prevalência ao longo da vida foi de 1%, sendo um pouco maior em mulheres (1,1%) do que em homens (0,8%) e idade média de início aos 21,4 anos. A discrepância entre os resultados do ECA e do NCS deve-se principalmente à diferença da amostra selecionada e dos instrumentos diagnósticos utilizados, entretanto não houve diferença significativa em relação a uma série de outras características como nível educacional e renda familiar (Goodwin e Jamison, 2007).

Com o intuito de possibilitar a padronização e comparação de dados de várias partes do mundo o Cross-National Collaborative Group, composto por 10 países, foi formado no início da década de 1990 (Weissman et al, 1996). Uma vez que foram empregados os mesmos métodos analíticos, a expectativa era de identificar a real diferença entre as taxas encontradas em cada país. Sete países de distintas regiões forneceram dados sobre o TB com padronização de taxas de acordo com a idade. A prevalência do TB I ao longo da vida variou de 0,3% em Taiwan até 1,5% na Nova Zelândia, a idade média de início variou de 17 a 27 anos, com diferenças na proporção relacionada ao gênero entre os centros participantes do estudo. Já para o TB II, a prevalência ao longo da vida oscilou de 0,1 até 0,9%, que foram taxas mais baixas que as encontradas para o TB I provavelmente pela dificuldade no

reconhecimento das flutuações leves de humor em uma amostra populacional (Goodwin e Jamison, 2007).

Em um inquérito populacional representativo da população dos Estados Unidos conduzido em 2001-2002, o NESARC (*National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*), que avaliou a prevalência e comorbidade de transtornos psiquiátricos de acordo com o DSM-IV em 43093 pessoas, a prevalência de TB I foi de 3,3% (Grant et al, 2005). Este valor excede a prevalência esperada de acordo com os outros estudos e uma das explicações é que, por tratar-se de uma amostra significativamente maior que a dos estudos prévios, foi capaz de identificar de forma fidedigna uma condição de baixa prevalência, o que resultou neste valor maior.

As taxas de TB apresentadas por estes estudos podem estar subestimadas devido à dificuldade em reconhecer as formas abrangentes do Espectro Bipolar. No estudo prospectivo de Angst (1998) a prevalência cumulativa (baseada em 4 entrevistas ao longo de 12 anos) de mania/hipomania de acordo com o DSM-IV foi de 5,5%. A prevalência do Espectro Bipolar passa a ser de 8,3% ao se incluir nesta análise os casos de hipomania breve (recorrente ou esporádica) e validada pelo padrão de antecedentes familiares de transtornos de humor, história de tentativas de suicídio e padrão de comorbidade com transtornos de ansiedade e transtornos por uso de substância. De acordo com o NCS-R a prevalência do Espectro Bipolar é de 4,5%, sendo 1% para TB I, 1,1% para TB II e 2,4% para TB subliminar (Merikangas et al, 2007).

A ampliação das definições utilizadas resulta diretamente no aumento da prevalência do transtorno. Uma re-análise do banco de dados do estudo ECA

(*Epidemiological Catchment Area*) indicou que 6,4% da população geral preenchem critérios para Transtornos do Espectro Bipolar (Judd e Akiskal, 2003), enquanto o estudo original encontrou taxa de 0,8% para TB. Na medida em que os novos estudos incorporarem esta abordagem mais ampla os dados obtidos irão repercutir diretamente na assistência ao paciente.

Em um estudo nacional avaliando a população de São Paulo, Moreno e Andrade (2005) mostraram que a prevalência do espectro bipolar ao longo da vida foi de 8,3%, sendo que 1,7% receberam o diagnóstico de TB I ou II segundo os critérios rígidos do DSM-III-R e 6,6% representaram o grupo subsindrômico de acordo com os critérios de síndrome maníaca do CIDI. Este estudo mostrou que as formas mais abrangentes do TB são clinicamente relevantes uma vez que acarretam maior utilização dos recursos de saúde e risco de suicídio.

1.4.2 Prevalência dos transtornos alimentares

Os transtornos alimentares, apesar de menos frequentes do que os transtornos de humor, apresentam notável gravidade e incapacitação para o indivíduo em fase produtiva de sua vida. Estudos apontam diferentes prevalências de acordo com a metodologia empregada, em geral variando de 0,5 a 3,7% para AN e de 1,1 a 4,2% para BN (Pinzon e Nogueira, 2004). Na replicação do NCS (National Comorbidity Survey) as prevalências encontradas para anorexia nervosa, bulimia nervosa e transtorno de compulsão alimentar periódica foram de 0,9%, 1,5% e 3,5% para mulheres e 0,3%, 0,5% e 2% para homens, respectivamente (Hudson et al, 2007).

Deve-se levar em consideração que o transtorno alimentar não especificado (TANE), representando casos que não preenchem critérios para anorexia ou bulimia, é o mais diagnosticado na maioria dos serviços ambulatoriais e muitas vezes negligenciado em pesquisas (Fairburn e Bhon, 2004). Wade et al (2006) mostraram em um estudo populacional na Austrália avaliando toda a gama de TA em mulheres de 28 a 39 anos que a prevalência ao longo da vida para AN foi 1,9% e para BN 2,9%. Considerando as síndromes incompletas a prevalência aumentou consideravelmente: 2,4% para AN parcial (sem amenorréia), 2,9% para TCAP e 5,3% para transtorno purgativo não acompanhado de compulsão. Em coorte finlandesa que avaliou longitudinalmente os comportamentos relacionados à saúde de gêmeos e seus familiares a prevalência de AN foi de 2,2% e de AN atípica (sem amenorréia ou com perda de peso menor que 15%) foi de 4,2% (Keski-Rahkonen et al, 2007). Estas taxas são mais elevadas que em outros estudos prévios mostrando que anteriormente podem ter sido subestimadas e também que podem ser devido a um efeito coorte (Lucas et al 1991; Van Son et al, 2006).

TA representam um problema de saúde pública, pois estão freqüentemente associados a outros transtornos psiquiátricos e recebendo tratamento inadequado.

1.5 Estudos de comorbidade

Os estudos populacionais avaliando a comorbidade entre TA e TB são escassos, mas apontam para uma associação significativa entre as apresentações subliminares dos transtornos. O estudo de Fogarty e colaboradores (1994) avaliando a presença de TB I e AN não mostrou sobreposição destes diagnósticos enquanto

outro estudo com 891 estudantes mostrou que considerando formas subliminares de TB a ocorrência de TA era significativamente mais alta (Lewinsohn et al, 2000). Aproximadamente um quarto daquelas com TA apresentavam TB subliminar e no grupo sem TA a proporção foi de 3,8% (Lewinsohn et al, 2000). Considerando a síndrome completa do TB a proporção foi semelhante entre os grupos com ou sem TA. Angst (1998) mostrou que a compulsão alimentar esteve presente em maior proporção no grupo com história de hipomania em relação aos grupos com história de depressão e controle. Wittchen e colaboradores (2003) avaliando 2548 adolescentes e adultos jovens mostraram que pessoas com hipomania ou depressão tinham maior chance de apresentar algum TA, o que não aconteceu em pessoas com mania.

1.5.1 Comorbidades no transtorno bipolar

A comorbidade é a regra em pacientes com TB. McElroy e colaboradores mostraram que 65% de todos os pacientes com TB apresentavam pelo menos uma condição comórbida ao longo da vida, 47% pelo menos duas comorbidades e 24% pelo menos 3 (McElroy et al, 2001). De acordo com o estudo NCS, entre os pacientes bipolares com características clássicas como humor eufórico, grandiosidade e necessidade reduzida de sono, todos satisfaziam critérios para pelo menos mais um transtorno e 95% para três ou mais (Kessler et al, 1997). Estas estimativas podem estar superestimadas devido à participação de entrevistadores leigos nos inquéritos e ao modo como os sistemas classificatórios organizam categoricamente seus diagnósticos (Goodwin e Jamison, 2007). Em uma amostra de

veteranos de guerra internados com TB, Bauer e colaboradores (2005) identificaram 57% de comorbidade com pelo menos um transtorno comórbido no momento. Condições que ocorrem simultaneamente com o TB tendem a complicar o curso e evolução através de início precoce dos sintomas, episódios mais graves, aceleração dos ciclos e comportamento suicida (Baldassano, 2006).

TB e os transtornos por uso de substâncias (TUS)

Apesar das limitações metodológicas na identificação precisa dos TUS no TB, as evidências apontam para uma relação consistente entre ambas. O estudo ECA mostrou que o abuso ou dependência de álcool estava presente em 46% dos pacientes com TB I avaliados, o que foi significativamente maior do que os 17% para pacientes com depressão unipolar (Regier, 1990). Este estudo mostrou que a comorbidade com transtorno por uso de álcool é mais frequente em pacientes com TB (I e II) do que em indivíduos com qualquer outro diagnóstico. O estudo da Stanley Foundation Bipolar Network (Frye et al, 2003) mostrou que mais homens (49%) do que mulheres (29%) com TB apresentavam também abuso de álcool. Entretanto o risco comparado com indivíduos não bipolares é maior para as mulheres (7,35) do que para homens (2,77). O abuso e dependência de álcool em mulheres estão associados a maior ocorrência familiar de episódios depressivos e transtornos de ansiedade (Frye et al, 2003). De acordo com o estudo NESARC (Grant et al, 2005), a comorbidade com o uso de álcool (abuso ou dependência) ao longo da vida em pacientes com TB I é de 58% (17,4% para abuso e 40,5% para dependência).

Strakowski e colaboradores (2005) mostraram que nos casos onde o abuso de álcool precede o início dos sintomas do TB os pacientes apresentaram evolução favorável e aqueles que iniciaram com TB passaram mais tempo doentes.

O corpo de evidências sobre a comorbidade de TB com outros tipos de drogas não é tão robusto quanto o da comorbidade com o uso de álcool, mas também mostra taxas consideravelmente altas em relação à população geral. O ECA mostrou taxas de prevalência de 18% nos casos de depressão unipolar e 41% para o TB, muito semelhante aos dados encontrados para os transtornos relacionados ao álcool (Regier et al 1990). Na população geral a prevalência é significativamente menor, com estudos mostrando taxas de transtornos relacionados ao uso de drogas (abuso/dependência) que variam de 1,7% (Narrow et al, 2002) até 7,5% (Kessler et al, 1994). Um em cada seis adultos nos Estados Unidos faz uso de cocaína em algum momento da vida e 3% da população apresenta padrão de dependência (Shaffer e Eber, 2002).

A maconha (cannabis) é a droga ilícita mais usada nos EUA e seu uso estimado em serviços de atenção primária à saúde é de 8,5% (Lee et al, 2011). Em pacientes com TB estas taxas são ainda maiores podendo variar de 15 a 65% (Goodwin e Jamison, 2007).

TB e os transtornos de ansiedade

A ocorrência tanto de transtornos de ansiedade assim como de sintomas de ansiedade é bem descrita no TB em todas as fases da doença. Avaliando um grupo de 288 pacientes com TB I ou II, McElroy e colaboradores (2001) observaram 42% de comorbidade com transtornos de ansiedade. A ocorrência de pelo menos um

transtorno de ansiedade está associada à aceleração dos ciclos e gravidade dos episódios ao longo do tempo, menor idade de início do TB, menor chance de recuperação, pior funcionamento e qualidade de vida, abuso de substâncias e risco de suicídio (Otto et al, 2006).

O transtorno de pânico é um dos transtornos de ansiedade mais comuns no TB. No estudo ECA o diagnóstico de transtorno de pânico ao longo da vida esteve presente em 21% dos casos com TB, ao passo que a prevalência foi de 0,8 e 10% em pessoas com depressão unipolar (Chen e Dilsaver, 1995a). A comorbidade com transtorno de pânico está associada com maior número de episódios depressivos prévios, níveis mais altos de sintomas depressivos e ideação suicida (Frank et al, 2002) e menor idade de início (Goodwin e Hoven, 2002).

A fobia social quando associada ao TB acarreta comprometimento funcional e ideação suicida (Olsson et al, 2000) mas tende a ser pouco reconhecida e tratada (Weiller et al, 1996). No NCS cerca de metade dos pacientes com TB satisfaziam critérios para fobia social ao longo da vida enquanto na população geral a taxa foi de 13,3% (Kessler et al 1994).

Análise do estudo ECA mostrou prevalência ao longo da vida de comorbidade com Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) nas pessoas com TB de 21%, enquanto na população geral é de 2,5% e nas pessoas com depressão unipolar é 12,2% (Chen e Dilsaver, 1995b). Assim como nos demais transtornos de ansiedade está mais associado ao TB II que ao TB I.

Apesar de menos freqüente que os demais transtornos de ansiedade, o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) também é encontrado com maior freqüência no TB que na população geral. Em uma meta análise de oito estudos, Otto

e colaboradores (2006) encontraram taxas de comorbidade entre TB e TEPT que variaram de 7 a 40%.

TB e os transtornos alimentares

Os estudos em populações clínicas variam enormemente nas prevalências encontradas para a comorbidade com TA nos pacientes com TB refletindo os diferentes critérios diagnósticos e instrumentos utilizados, porém sugerem que ambos os transtornos estão relacionados (McElroy et al, 2005). Estudos clínicos mostram que a comorbidade é mais alta do que o esperado para a ocorrência de todos os subtipos de TA na população geral (McElroy et al, 2005).

No estudo de MacQueen e colaboradores (2003), que avaliou todo o espectro dos TA em 139 pacientes com TB I ou II, 15% da amostra apresentou comorbidade com pelo menos um transtorno alimentar. Ainda mostrou que a comorbidade foi mais comum no grupo de pacientes com sintomas subsindrômicos do que nos grupos de pacientes eufímicos ou síndrômicos. Em um estudo brasileiro, Brietzke et al (2011) mostraram que 14,6% de uma amostra de mulheres com TB I apresentou comorbidade com um transtorno alimentar (AN, BN ou TCAP).

A ocorrência de TA em pacientes com TB está associada ao maior número de episódios depressivos, comorbidades psiquiátricas e gravidade clínica global (Wildes et al, 2007b). Mantere et al (2010) mostraram que em uma amostra clínica de pacientes com TB I ou II a ocorrência de TA foi de 8,3% e esteve associada aos sintomas depressivos mas não maníacos.

1.5.2 Comorbidades nos transtornos alimentares

De acordo com os resultados do NCS-R, a comorbidade com pelo menos um transtorno psiquiátrico de eixo I pelos critérios do DSM-IV é de 56,2% na AN e 94,5% na BN (Hudson et al, 2007).

TA e os transtornos de humor

Em estudos de comorbidade entre TA e transtornos de humor a prevalência ao longo da vida apresenta uma ampla variação, porém é inquestionável a forte associação entre estes transtornos (Godart et al, 2007).

Os primeiros estudos avaliando a prevalência de depressão utilizando instrumentos diagnósticos baseados nos critérios de Feighner e do DSM-III mostraram taxas de prevalência que variaram de 36% a 68% (Morgan e Russell, 1975; Halmi et al, 1991; Laessle et al, 1987, Toner et al, 1988; Gershon et al 1984).

Vários estudos utilizando a Entrevista Clínica Estruturada (SCID) para o DSM-III-R encontraram também significativas taxas de depressão em pacientes com TA. Kennedy et al (1994) verificou que 43% de pacientes com AN ou BN preenchiem critérios para depressão enquanto que Braun et al (1994) avaliando a presença de comorbidade com qualquer transtorno de humor encontrou taxas de 41,2% em AN restritiva, 82% em AN bulímicas, 64,5% em BN e 78% em BN com história prévia de AN. A comorbidade com TB I ou II foi de 3% na AN e 17,7% na BN (Hudson et al, 2007).

TA e os transtornos de ansiedade

Evidências mostram que os transtornos de ansiedade são altamente prevalentes e na maioria das vezes antecedem o diagnóstico do transtorno alimentar. Em estudo de Bulik et al (1997) a prevalência de transtornos de ansiedade foi de 60% na AN e 57% na BN, sendo que em mais de 90% dos casos o transtorno de ansiedade precedeu o TA (Bulik et al, 1996). Em outro estudo avaliando pacientes com BN encontrou-se 36% dos pacientes tinham algum transtorno de ansiedade e em 70% dos casos antecedendo o TA (Brewerton et al, 1995). Isto sugere que os transtornos de ansiedade constituem fator de risco para o desenvolvimento de TA.

Devido às preocupações e rituais de pacientes com AN e à frequente comorbidade com o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), tem sido proposto que a AN faça parte do espectro ou constitua uma forma frustra do TOC (Halmi, 2003). Alguns estudos mostram a prevalência de TOC em pacientes com TA variando de 15,4% a 69% (Halmi et al 1991; Toner et al, 1988). As evidências mostram que TA e TOC podem compartilhar uma vulnerabilidade biológica uma vez que familiares de pacientes com TA apresentam maior prevalência de TOC em relação à um grupo controle (Cavallini et al, 1999; Cavallini et al, 2000; Bellodi et al, 2001).

TA e os transtornos por uso de substância (TUS)

TA apresentam elevadas taxas de comorbidade com uso de substâncias. Avaliando 3006 mulheres nos Estados Unidos, Dansky et al (2000) encontraram taxas mais altas de dependência de álcool, mas não de abuso de álcool, naquelas com diagnóstico de BN em relação às aquelas sem BN ou com TCAP. Outro inquérito populacional que avaliou 20211 mulheres mostrou que o risco para um transtorno alimentar esteve associado com dependência de álcool em todas as faixas etárias

(Gadalla e Piran, 2006). Mulheres com sintomas purgativos são mais propensas a apresentar abuso de álcool do que aquelas sem sintomas purgativos (Adams e Araas, 2006) e a BN está associada a prevalências mais altas de comorbidade com abuso ou dependência de álcool do que a AN (Bulik et al, 2004).

Avaliando uma amostra representativa de adolescentes americanos Pisetsky et al (2008) mostraram que todas as associações entre comportamento alimentar alterado e uso de substâncias foram significativas. Estima-se que a comorbidade com uso de substâncias seja de 12 a 18% na AN e 30 a 70% na BN (Hoderness et al, 1994). Também para o uso de substâncias a prevalência é significativamente maior nos subtipos com características purgativas do que na AN restritiva e na população geral (Herzog et al, 2006; Hudson et al, 2007). Em uma amostra de 246 pacientes com AN ou BN 17% apresentou TUS ao longo da vida, não havendo relação com o tipo de transtorno alimentar (Herzog et al, 2006). Entretanto, Root et al (2010) mostraram que o grupo com AN purgativa apresentou maior ocorrência de abuso/dependência de álcool, uso de pílulas para emagrecer, estimulantes e múltiplas drogas em relação ao grupo com AN restritiva. Os estudos avaliando a relação de drogas ilícitas e TA mostram a associação com qualquer substância (Striegel-Moore et al, 2005) mas há maior probabilidade de consumo de substâncias como anfetaminas e cocaína devido às suas propriedades anoréxicas (Cochrane et al, 1998; Herzog et al, 2006).

1.6 Correlatos e características associadas

1.6.1 Imagem corporal

A avaliação da imagem corporal deve incluir a distinção entre as medidas de atitude e percepção. A primeira refere-se ao modo pelo qual a pessoa gosta ou não de seu corpo levando em consideração o tamanho e peso e é determinada por aspectos cognitivos, comportamentais e alteração afetiva. As medidas de percepção remetem à maneira na qual a pessoa percebe o corpo, principalmente o tamanho (Pull e Aguayo, 2011). A diferença entre o tamanho corporal verdadeiro e o tamanho corporal percebido é chamada de distorção da imagem corporal e em relação ao tamanho corporal desejado é chamada de insatisfação corporal. Durante a adolescência, um período crucial de formação da identidade, a satisfação corporal é determinada pela íntima relação da imagem corporal, auto-imagem e auto-estima (Keery et al, 2004). A insatisfação corporal tende a ser estável para as mulheres ao longo da vida enquanto a importância com a forma, peso e aparência tendem a diminuir (Tiggemann, 2004).

A visão da AN como um problema da imagem corporal, e não do apetite, só foi estabelecida a partir de meados dos anos 1970 com o influente trabalho de Hilde Bruch. Seu artigo publicado em 1962, afirmando que o sintoma primário na AN era o distúrbio da imagem corporal de proporções delirantes, foi um marco no campo dos transtornos alimentares (Shorter, 2005). Em estudo avaliando adolescentes com TA e controles saudáveis, observou-se diferença na distorção da imagem corporal entre estes grupos, mas não entre AN e BN (Schneider et al, 2009). Farrell et al (2005) afirmam em uma revisão que a associação positiva entre tamanho corporal superestimado e TA é apontada em 48% dos estudos de AN e 37% dos estudos de BN. A insatisfação corporal está associada a comportamentos mórbidos de controle do peso e compulsão alimentar e não é capaz de promover nenhum comportamento

saudável de controle de peso (Neumark-Sztainer et al, 2006). Mulheres que superestimam peso apresentam uma chance maior de ter comportamentos alimentares alterados (Conley e Boardman, 2007).

Em um estudo nacional avaliando a imagem corporal em pacientes com transtorno depressivo Canales et al (2010) mostraram que durante os episódios depressivos houve maior insatisfação com a imagem corporal, que melhorou após 8 a 10 semanas de tratamento, assemelhando-se aos níveis de controles saudáveis. A insatisfação com a imagem corporal também mostrou ser o fator mediador na associação entre depressão e obesidade (Gavin et al, 2010). Apesar de um considerável corpo de evidências apoiar a relação entre TB e TA, até o presente momento não temos estudos avaliando a relação entre imagem corporal e TB ou o impacto da comorbidade com TB na imagem corporal de pacientes com TA.

1.6.2 Impulsividade

Moeller et al (2001) propõem que impulsividade seja definida como uma predisposição para reações rápidas e não planejadas a estímulos internos ou externos sem consideração com as conseqüências negativas dessa reação para o indivíduo impulsivo ou para outros. A impulsividade é um construto multifacetado e complexo que inclui dimensões da personalidade, componentes cognitivos e comportamentais e relaciona-se a atitudes de risco, busca de novidade, desinibição do comportamento (Miller et al, 2004; Nigg et al, 2000).

De acordo com Patton et al (1995) a impulsividade apresenta três componentes: 1) Motor (agir pelo estímulo do momento); 2) Atencional (não se concentrar na tarefa a ser realizada) e 3) Não de planejamento (não planejar e pensar

cuidadosamente). O padrão de apresentação da impulsividade de acordo com estes domínios e seus mecanismos subjacentes pode se relacionar com os distintos transtornos psiquiátricos, o que forneceria informações clinicamente úteis na redefinição dos critérios diagnósticos.

Apesar de poder estar presente em todos os indivíduos, a impulsividade está fortemente relacionada com determinados transtornos psiquiátricos. Comportamentos impulsivos podem ser reconhecidos no TB, nos TA (sobretudo com características purgativas), abuso de substâncias assim como nos transtornos de controle dos impulsos (Whiteside & Lynam, 2001). A correta identificação e mensuração da impulsividade como sintoma aumenta a validade dos diagnósticos sindrômicos, permite maior desenvolvimento em pesquisas de modelo animal e genética bem como melhora a abordagem terapêutica dos transtornos relacionados (Pinal Fernández e Pérez Bravo, 2003).

Pacientes com TB apresentam elevados níveis de impulsividade em mania, depressão ou eutimia (Swann et al, 2003; Peluso et al, 2007) e sintomas maníacos em pacientes deprimidos associam-se a maior impulsividade e suas conseqüências (Swann et al, 2003; Swann et al, 2007). Os componentes de traço e estado da impulsividade relacionam-se com comportamento suicida, transtornos de controle dos impulsos, abuso de substância ou agressão, independente da fase da doença (Najt et al, 2007; Swann et al, 2005; Maser et al, 2002; Michaelis et al, 2003). A relativa independência dos domínios da impulsividade sugere que os pacientes possam apresentar diferentes tipos de comportamentos impulsivos e que isto deve ser levado em conta na avaliação clínica, tratamento e futuras pesquisas (Strakowski et al, 2009).

A comorbidade nos pacientes com TB também está relacionada a níveis mais altos de impulsividade. As medidas de impulsividade como traço estão elevadas em pacientes com TB independente da comorbidade com abuso de substâncias (Swann et al, 2004). Entretanto a impulsividade estado-dependente apresenta-se elevada em pacientes com TB e comorbidade com uso de substância nos períodos de eutimia, o que pode explicar o pior funcionamento no período entre os episódios quando a comorbidade está presente. Holmes et al (2009) mostraram que a comorbidade com uso de álcool está relacionada a maior impulsividade motora e estudos em modelos animais mostram que a impulsividade aumenta a susceptibilidade à recaída depois de um período de abstinência (Economidou et al, 2009).

Teoricamente admite-se que a impulsividade se relacionaria de forma inversa com a ansiedade, uma vez que esta apresenta comportamentos de inibição comportamental, esquiva ao dano e apreensão (Zinbarg e Barlow, 1996; Slama et al, 2004, Lee et al, 2006). Entretanto a comorbidade com transtornos de ansiedade relacionou-se com os domínios de impulsividade atencional e falta de planejamento em pacientes com TB (Taylor et al, 2008).

A associação de impulsividade e TA tem sido amplamente descrita na literatura e tenta estabelecer uma relação com o subtipo de transtorno alimentar, gravidade, comorbidade, fatores genéticos, funcionamento psicológico, estratégias de coping e evolução (Fernández-Aranda et al, 2006). Segundo Fichter et al (2006) a impulsividade é um dos fatores que estão associados à evolução em longo prazo da AN. Apesar da demonstrada relação entre a restrição alimentar e os comportamentos bulímicos, isto não é tão evidente em sujeitos com níveis maiores de impulsividade, revelando que diferentes mecanismos podem estar modulando este comportamento

(Steiger et al, 1999). Rosval e colaboradores (2006) avaliando a impulsividade de uma forma multidimensional em pacientes com transtorno alimentar encontraram que, comparados ao grupo controle, todos os subtipos de transtorno alimentar (Bulimia, Anorexia purgativa e não purgativa) apresentavam problemas de atenção e somente os tipos purgativos mostraram elevação nas formas motoras de impulsividade.

1.6.3 Qualidade de vida e adequação social

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define qualidade de vida como a percepção do indivíduo acerca de sua posição na vida no contexto da cultura e valores em que ele vive e em relação a suas metas, expectativas, padrões e interesse (Orley et al, 1998). De acordo com Paykel e Weismann (1973) o funcionamento social envolve o estabelecimento de relacionamentos e bem como o desempenho de atividades de trabalho e lazer. O estudo da qualidade de vida é fundamental na avaliação clínica de pacientes com transtornos psiquiátricos e outras doenças crônicas por permitir amplo entendimento do contexto pessoal e social no qual se insere a doença, com enfoque no comprometimento ocasionado e não nos sintomas (Higginson et al, 2001; Orley et al, 1998).

Estudos em amostras clínicas e da comunidade mostram que os TA estão associados a significativo sofrimento psicológico e suicídio (Lewinsohn et al, 2000; Franko et al, 2006). A avaliação excessiva da forma e peso, que é a psicopatologia nuclear em pacientes com TA, tem um efeito marcante na habilidade de estar com os outros e formar relacionamentos íntimos (Bohn et al, 2008). Indivíduos com TA apresentam maiores prejuízos na maioria dos escores de qualidade de vida em

relação a controles saudáveis (De La Rie et al, 2007; Hay et al, 2005) e em relação a outros transtornos psiquiátricos, TA apresentam comprometimento semelhante à esquizofrenia (Bijl et al, 2000) e mais pronunciado que nos transtornos de humor ou ansiedade (Mond et al, 2004). A qualidade de vida tem relação diretamente proporcional à gravidade dos sintomas (Tirico et al, 2010) e há evidências de que a mudança da qualidade de vida acompanha a mudança sintomática e conseqüente evolução favorável do tratamento (Jones et al, 2008). O aspecto social tem sido referido como a área mais afetada nos TA e os fatores associados aos níveis mais baixos de qualidade de vida identificados por Tirico et (2010) foram a presença de comorbidades, sintomatologia depressiva e ansiosa, gravidade do quadro alimentar e menor predisposição à mudança.

O comprometimento funcional nos pacientes com TB é identificado tanto durante os episódios depressivos ou maníacos como nos períodos de eutimia (Zarate et al, 2000). Pode-se citar como fatores associados à pior qualidade de vida no TB a intensidade da sintomatologia depressiva (Sierra et al, 2005), sexo feminino (Robb et al, 1998) e atraso no diagnóstico (Gazalle et al, 2005). Gazalle et al (2007) mostraram que os sintomas maníacos no TB estão inversamente relacionados aos domínios social, físico e psicológico da qualidade de vida. Avaliando indivíduos com TB I, TB II, transtorno depressivo recorrente e indivíduos saudáveis Maina et al (2007) mostraram que os piores níveis de qualidade de vida estão relacionados ao TB II. O TB tem um impacto negativo na vida do paciente prejudicando o relacionamento familiar, muitas vezes acompanhado de estigma e rejeição (Elgie e Morselli, 2007). O comprometimento na vida social, familiar e laborativa nos pacientes com TB não é exclusivo nos períodos de fase aguda da doença e são

relacionados principalmente à persistência de sintomas residuais e déficits cognitivos (Sanchez-Moreno et al, 2009). A presença de sintomas psicóticos está significativamente relacionada à diminuição da coesão familiar e pior funcionamento global (Hua et al, 2011).

1.7 Justificativa

Os transtornos do Espectro Bipolar (EB) são sub-diagnosticados na prática clínica (Angst et al, 2003) e a presença de comorbidades muitas vezes é um fator importante que contribui para o atraso em sua identificação. Os Transtornos Alimentares (TA) por iniciarem-se precocemente (adolescência/ início da idade adulta) e apresentarem sobreposição de sintomas com os transtornos de humor apresentam particular desafio ao clínico no que concerne à detecção precoce e conseqüentemente ao tratamento adequado. O conhecimento de fatores associados às características clínicas e curso destes transtornos, quando associados ou não, contribui para a identificação de variáveis preditoras que auxiliam na assistência ao paciente.

Até o presente momento não há estudos avaliando uma população de pacientes com transtornos alimentares e seus diversos subtipos (AN, BN e TANE) em relação a uma comorbidade bem estabelecida e suas definições mais amplas, o TB e seu espectro.

A identificação da comorbidade entre EB e os TA, considerando os aspectos clínicos fenomenológicos e características correlatas, pode contribuir para o

esclarecimento dos mecanismos subsidiários destas doenças e desenvolvimento de novas alternativas assistenciais.

2 Objetivos

2.1. Objetivo Primário

Determinar a prevalência do espectro bipolar (EB) em pacientes com transtornos alimentares (TA) de um serviço terciário.

2.2 Objetivos Secundários

a) Avaliar nos grupos de TA com e sem comorbidade com EB:

- a prevalência de outras comorbidades psiquiátricas;

- a proporção de sintomas de humor ao longo da vida identificada através de instrumentos de rastreamento;

- o perfil de impulsividade e seus domínios;

- a intensidade da distorção da imagem corporal;

- qualidade de vida e adequação social;

b) Avaliar a gravidade clínica nos grupos de TA com e sem comorbidade com EB, em relação a um grupo comparativo, através da utilização de serviços de saúde uso de anfetaminas e laxantes, número de tentativas de suicídio, sintomas atuais de depressão e mania e idade de início do transtorno alimentar;

c) Comparar as prevalências encontradas considerando os critérios sintômicos do DSM-IV-TR e os critérios de EB;

d) Avaliar a ocorrência do EB de acordo com o tipo do transtorno alimentar.

2.3 Hipótese

A prevalência do espectro bipolar em pacientes com transtornos alimentares de um serviço terciário é alta.

3 Métodos

3 Casuística e Método

O projeto ESPECTRA (**ESPEC**tro bipolar em pacientes com **TR**anstornos Alimentares) é um estudo transversal para determinar a prevalência e características correlatas do espectro bipolar em pacientes com transtornos alimentares de um serviço terciário.

3.1 Sujeitos

A amostra foi constituída de pacientes atendidas no Ambulatório de Bulimia e Transtornos Alimentares do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (AMBULIM). O AMBULIM constitui o programa de transtornos alimentares do Instituto de Psiquiatria do HC FMUSP responsável pelo atendimento de pacientes com transtornos alimentares, ambulatoriais ou internados, do sexo feminino, por equipe multiprofissional.

O grupo comparativo foi constituído pelas pacientes atendidas no ambulatório de ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Com o intuito de estudar uma amostra homogênea e sem os efeitos de cronificação dos transtornos mentais em questão avaliamos pacientes com idade entre 18 e 45 anos. Desta forma buscamos evitar a alteração da fenomenologia dos quadros e comprometimento da avaliação. Ainda com o objetivo de manter a amostra homogênea para comparações foram excluídas pacientes com diagnóstico de

Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) as quais apresentam características clínicas e evolutivas muito distintas dos outros transtornos alimentares.

O grupo comparativo foi pareado por idade, e selecionado do ambulatório de ginecologia do HC FMUSP por ser uma população clínica sem a gravidade ocasionada pelos transtornos mentais e funcionando como um referencial de normalidade. A exclusão de pacientes com transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) visou eliminar alterações leves de humor que pudessem interferir nos parâmetros de gravidade avaliados.

Desta forma os sujeitos foram classificados em dois grupos:

Grupo I: Pacientes ambulatoriais ou internadas atendidas no AMBULIM com diagnóstico transtorno alimentar (Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa ou Transtorno Alimentar sem outra especificação - TANE);

Grupo II: (grupo comparativo): Mulheres recrutadas através do ambulatório de ginecologia do Hospital das clínicas da USP.

Para o **Grupo I** foram seguidos os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de Inclusão:

- Diagnóstico de Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa ou Transtorno Alimentar sem outra especificação (TANE) segundo o DSM-IV-TR, baseado na avaliação clínica e confirmado pela entrevista clínica estruturada SCID-P;
- Mulheres com idade entre 18 e 45 anos;
- Alfabetizados e com capacidade de compreensão das tarefas solicitadas.

- Os pacientes e/ou representantes legais devem compreender a natureza do estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de Exclusão:

- Diagnóstico de Transtorno de Compulsão Alimentar Periódico segundo o DSM-IV-TR, baseado na avaliação clínica e confirmado pela entrevista clínica estruturada SCID-P.

Para o **Grupo II** foram seguidos os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de Inclusão:

- Mulheres com idade entre 18 e 45 anos.
- Apresentar ciclos menstruais regulares de 24-35 dias ou amenorréia;
- Alfabetizados e com capacidade de compreensão das tarefas solicitadas.
- Os pacientes e/ou representantes legais devem compreender a natureza do estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de Exclusão:

- Diagnóstico de transtorno alimentar pela entrevista clínica estruturada SCID-P
- Diagnóstico de TB ou TA pela entrevista clínica estruturada SCID-P
- Diagnóstico de Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (Anexo I)

3.2 Instrumentos

3.2.1. Avaliação Clínica

a) **Entrevista Clínica:** Entrevista padronizada, utilizada pela Associação Brasileira de Transtorno Bipolar (ABTB) coleta de informações sobre a identificação do paciente, dados demográficos, história médica geral e hábitos de vida, história pessoal de tratamento psiquiátrico prévio e história familiar de transtorno psiquiátrico. Está acrescida de um questionário complementar que contempla informações específicas sobre uso de medicações, laxantes e anfetaminas assim como utilização de recursos de saúde e cronologia dos transtornos comórbidos.

b) **Entrevista Clínica Estruturada para transtornos do eixo I do DSM IV (SCID-I/P)** (First et al, 1997; Del-Bem et al, 2001): A “Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV” tem sido largamente utilizada por apresentar um potencial de facilitar o diagnóstico e planejamento terapêutico e por isso apresentou grande impacto na pesquisa psiquiátrica. É um instrumento útil para o aprimoramento da confiabilidade do diagnóstico psiquiátrico e, apesar de ser estruturada, permite ao entrevistador avaliar dimensões de sintomas específicos.

A avaliação considerou o diagnóstico ao longo da vida para todos os transtornos. Na seção de transtornos alimentares pacientes que satisfizeram critérios para AN e BN em algum momento foram classificados como AN+BN, e aqueles que não apresentaram todos os critérios para AN ou BN, mas eram clinicamente relevantes foram classificados como TANE.

Definição de Espectro Bipolar

De acordo com os Critérios de Zurich (Angst et al, 2003) (Anexo I), definimos a síndrome hipomaníaca e sintomas hipomaníacos:

a) Síndrome Hipomaníaca:

- Euforia, irritabilidade ou ativação (*overactivity*: aumento de energia, atividade, viagens, discurso, estar mais ocupado, sentir-se menos cansado, redução na necessidade de sono);

- Ter passado por problemas (com si mesmo, com outros ou financeiros) ou recebido comentários de que algo de errado deveria estar acontecendo (conseqüências);

- Pelo menos 3 dos 7 sinais e sintomas de hipomania do DSM IV;

- Duração mínima de 1 dia.

b) Sintomas Hipomaníacos (sub-sindrômicos):

- Episódio de pelo menos 2 sintomas hipomaníacos que não preencheram critério para hipomania pelo DSM IV (devido ao número de sintomas ou ausência de mudanças de humor) e não apresentaram qualquer conseqüência.

O espectro bipolar ficou assim definido:

1) TB I: episódios depressivos maiores associados com síndrome maníaca;

2) TB II: episódios depressivos maiores associados com síndrome hipomaníaca (a) ou sintomas hipomaníacos (b);

3) TB *minor*: distímia, depressão menor ou depressão breve recorrente associadas com síndrome hipomaníaca (a) ou sintomas hipomaníacos (b);

4) Hipomania pura: síndrome hipomaníaca (a) sem qualquer diagnóstico de depressão ou sintomas hipomaníacos (b) apenas.

Estes critérios foram verificados clinicamente e documentados em formulário padronizado como parte do documento fonte de cada sujeito.

c) Entrevista Clínica Estruturada para o Espectro do Humor (Structured Clinical Interview for Mood Spectrum) – **SCI-MOODS**: (Dell’Osso et al 2002; Ratzke et al, 2011): Esta entrevista é organizada em sete domínios e avalia a presença ou ausência de sintomas ao longo da vida do sujeito. Permite um diagnóstico mais preciso dos transtornos de humor por ter uma abordagem dimensional levando em consideração a gama de apresentações psicopatológicas que podem se apresentar ao clínico e que não são abordadas nos atuais modelos de classificação psiquiátrica.

d) Escala de Auto-Avaliação de Hipomania – HCL-32 (Angst et al. 2005; Soares et al, 2010): Concebida por Angst e colaboradores para suprir a demanda por um instrumento de screening das manifestações do espectro bipolar. Inicialmente composta por 20 itens, foi posteriormente modificada para uma forma mais elaborada de 32 itens. Tem como objetivo principal identificar os componentes hipomaníacos em pacientes com transtorno depressivo maior para auxílio no diagnóstico do transtorno bipolar tipo II e outros transtornos do espectro. É uma escala de auto-aplicação onde o sujeito deve marcar sim ou não em uma lista de 32 itens que correspondem a sintomas de hipomania. O ponto de corte de 14 itens oferece uma sensibilidade de 80% e especificidade de 51%, o que é particularmente interessante para um instrumento de triagem.

Na população brasileira foi determinado um ponto de corte de 18 (Soares et al, 2010).

e) Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão - HAM-D 17

(Hamilton, 1960): Esta é a escala de avaliação de depressão mais usada no mundo e considerada padrão ouro para validação de outras escalas. Inicialmente composta de 17 itens foi posteriormente reformulada com 21 itens na tentativa de discriminar o subtipo de depressão. Deve ser aplicada por um clínico treinado apesar de entrevistas semi-estruturadas estarem disponíveis para utilização (Willians, 1988). Avalia os sintomas depressivos que ocorreram na última semana e pretende mensurar a gravidade dos sintomas (Zimmerman et al, 2004).

f) Escala de Young para Avaliação da Mania – YOUNG (Young et al,

1978; Vilela et al, 2005): Composta de 11 itens e aplicada por um clínico, avalia a presença de sintomas maníacos utilizando informações fornecidas pelo paciente de sintomas presentes os últimos 7 dias e observados no momento da entrevista. É apropriada para averiguar tanto a gravidade dos sintomas como a sua modificação ao longo do tempo, porém não acessa a presença de sintomas depressivos concomitantemente, sendo necessária a utilização de outra escala para esse fim.

g) Escala de Impulsividade de Barrat (BIS) (Patton et al, 1995; Von

Diemen et al, 2007): Desenvolvida para acrescentar à descrição da impulsividade nos indivíduos saudáveis bem como explorar seu papel em psicopatologia. Avalia impulsividade em três domínios: motora, planejamento e atenção. É auto-aplicável, constituída de 30 itens e sua pontuação varia de 30 a 120 (não apresenta valores médios normatizados).

h) Questionário de Imagem Corporal (BSQ) (Cooper et al, 1987; Cordás e

Castilho, 1994): Avalia as preocupações com a forma do corpo, a autodepreciação devido à aparência física e a sensação de “estar gorda”. É um instrumento auto-

aplicável, composto de 34 itens onde a pontuação total varia de 34 a 204. Amplamente utilizado nas pesquisas com transtornos alimentares pois possibilita avaliar a obsessão com a aparência corporal e sua relação no desenvolvimento terapêutico.

i) Avaliação clínica dos critérios diagnósticos para Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM) modificados (Halbreich et al, 2007; Anexo II): Avalia clinicamente os critérios listados no DSM-IV-TR seguindo determinações precisas quanto ao período do ciclo a ser avaliado (número de dias) e como verificar a ciclicidade dos sintomas.

3.2.2. Avaliação da Qualidade de Vida

Escala de Avaliação da Qualidade de Vida – WHOQOL (WHOQOL GROUP, 1994): Este questionário foi formulado pelo Grupo de Qualidade de Vida da divisão de Saúde Mental da OMS. Dessa forma, diferentemente de outros instrumentos utilizados para avaliação de qualidade de vida, este questionário baseia-se nos pressupostos de que qualidade de vida é um construto subjetivo (percepção do indivíduo em questão), multidimensional e composto por dimensões positivas (p.ex.mobilidade) e negativas (p.ex.dor).

Este projeto foi realizado com a colaboração de 15 centros simultaneamente em diferentes culturas. Foram desenvolvidos até o momento dois instrumentos gerais de Qualidade de Vida: o WHOQOL-100 e o WHOQOL BREF. O instrumento WHOQOL-100 consiste em cem perguntas referentes a seis domínios: físico, psicológico, nível de independência, relações sociais, meio ambiente e espiritualidade/religiosidade/crenças pessoais. Esses domínios são divididos em 24

facetas. Cada faceta é composta por quatro perguntas. Além das 24 facetas específicas, o instrumento tem uma 25ª composta de perguntas gerais sobre qualidade de vida. As respostas são dadas em uma escala tipo Likert.

3.2.3. Avaliação da Adequação Social

Escala de Auto-Avaliação de Adequação Social – EAS (Gorenstein et al., 2000). Essa escala avalia o desempenho instrumental e afetivo em várias áreas, incluindo aspectos mais finos das relações interpessoais, atrito com os, sentimentos íntimos e insatisfação nos papéis. Constam da escala 54 questões das quais 42 são avaliadas, permitindo uma avaliação individual de sete áreas específicas: trabalho, trabalho em casa, como estudante, vida social e lazer, relação com a família, relação marital, relação com os filhos, vida doméstica e situação financeira. Além disso, obtém-se o escore total de todos os itens dividida pelo número de itens realmente completados. Cada item é avaliado de 1 a 5, com escores mais altos para maior incapacitação.

3.3 Procedimentos

A equipe de avaliação das pacientes foi constituída por 1 psiquiatra e 1 psicólogo do Grupo de Estudo de Doenças Afetivas do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (GRUDA) e 1 psicóloga do AMBULIM. O GRUDA constitui o programa de transtornos afetivos do Instituto de Psiquiatria do HC FMUSP responsável pelo atendimento de pacientes com transtornos de humor, ambulatoriais ou internados, além das atividades de ensino e pesquisa. Todas as avaliações diagnósticas e aplicação da SCID-P foram realizadas

pelo investigador psiquiatra. Os demais instrumentos foram aplicados por avaliadores treinados e com confiabilidade verificada. Os objetivos e procedimentos do estudo foram explicados e eventuais dúvidas relacionadas à pesquisa esclarecidas antes da assinatura do termo de consentimento.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (Protocolo 1154/09).

As pacientes do grupo I foram convocadas para avaliação durante seu atendimento assistencial ou por contato telefônico e suas avaliações foram agendadas para data e horário convenientes. Foram selecionadas, como potenciais participantes, 105 pacientes em acompanhamento no AMBULIM que apresentavam idade e diagnósticos compatíveis com os critérios de inclusão do estudo. Sessenta e nove pacientes foram incluídas e avaliadas conforme os procedimentos acima descritos. Trinta e seis pacientes não foram avaliadas, das quais: 23 pacientes não compareceram nas avaliações agendadas, sem justificativas, mesmo após novas tentativas de agendamentos (que variaram de 1 a 3 tentativas); e 13 não foram avaliadas por outros motivos (impossibilidade de comparecer por estar trabalhando, ter sido internada ou adoecido ou telefone de contato incorreto impossibilitando o agendamento).

A maioria das pacientes estava em atendimento ambulatorial (97,1%; n=67) e somente 11,6% (n=8) da amostra era do tipo restritivo (5 com AN e 3 com TANE). Como a divisão de acordo com estes critérios de nível de assistência (ambulatorial versus internação) e subtipo de transtorno alimentar (restritivo versus purgativo) fornecia grupos com tamanho amostral reduzidos não foram realizadas comparações entre estes subgrupos.

Os pacientes do grupo comparativo foram convocados através do ambulatório de ginecologia do HC da FMUSP e suas avaliações realizadas entre o 6º e 10º dia do ciclo menstrual. Uma segunda avaliação foi realizada no mês seguinte (por via telefônica) para confirmar a ausência de sintomas de TDPM, de acordo com os critérios DSM-IV modificados (Halbreich et al, 2007; Anexo I).

Para o grupo comparativo, foram realizados contatos telefônicos com 392 pacientes acompanhadas no serviço de ginecologia do HC FMUSP, selecionadas de acordo com a faixa etária. Através do contato telefônico foram excluídas as pacientes que realizaram algum tipo de tratamento psiquiátrico prévio ou que apresentavam ciclos menstruais irregulares, com o intuito de favorecer a seleção de pacientes que preenchiam os critérios para inclusão no grupo comparativo. Desta forma, 323 pacientes não foram incluídas no estudo e o grupo comparativo foi constituído por 69 mulheres em acompanhamento ambulatorial que preenchiam os critérios de inclusão.

4 Análise Estatística

4. Análise Estatística

Prevalência do EB nos pacientes com TA

A prevalência de pacientes que apresentaram comorbidade com transtorno do espectro bipolar (EB) foi calculada como objetivo primário do projeto. Determinamos assim nesta amostra os grupos TAsEB (sem comorbidade) e TAcEB (com comorbidade).

Primeiramente foi traçado o perfil sócio-demográfico e clínico da população estudada através do cálculo da média e desvio padrão para as variáveis contínuas e através do cálculo das frequências para as variáveis categóricas. Como a normalidade, verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, não esteve presente para todas as variáveis contínuas, optou-se por utilizar o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para determinar a significância na comparação de mais de dois grupos e o de Mann-Whitney para dois grupos. Quando houve diferença significativa envolvendo todas as variáveis foi realizado o teste Mann-Whitney 2 a 2 com intuito de verificar entre quais dos grupos está a diferença. A associação entre as variáveis categóricas e os grupos TAsEB e TAcEB foi descrita através de tabelas de contingência e analisadas através do teste Chi-Quadrado de Pearson, e quando for tabela de contingência 2X2 o teste foi o Exato de Fisher.

Comorbidades

Na avaliação das comorbidades utilizou-se do teste qui quadrado para determinar a significância, sendo que nos casos de tabela de contingência 2X2 utilizou-se o teste exato de Fisher.

Avaliação de gravidade

Verificou-se a normalidade das variáveis contínuas através do teste de Kolmogorov-Smirnov e optou-se por utilizar o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para determinar a significância na comparação de mais de dois grupos (TAsEB, TAcEB e Comparativo). Quando houve diferença significativa envolvendo todas as variáveis foi realizado o teste de Mann-Whitney para dois grupos (par a par) com intuito de verificar entre quais dos grupos estava a diferença.

A associação entre as variáveis categóricas e os grupos (TAsEB, TAcEB e Comparativo) foi descrita através de tabelas de contingência e analisadas através do teste Chi-Quadrado de Pearson, e quando for tabela de contingência 2X2 o teste foi o Exato de Fisher.

Correlatos

Determinamos como correlatos a seguintes variáveis: os sintomas de humor (depressão, mania ou hipomania) ao longo da vida, imagem corporal, impulsividade, adequação social e qualidade de vida. Devido ao fato de serem variáveis não mensuráveis, isto é, que fornecem qualidade através de pontuações, utilizamos os testes não paramétricos de Kruskal-Wallis e Kolmogorov-Smirnov para duas amostras.

Regressão

Regressão linear foi utilizada com o intuito de verificar o efeito das variáveis associadas aos desfechos analisados. Avaliou-se a influência nos valores de imagem

corporal, adequação social e qualidade de vida das variáveis: história familiar de TB, depressão e outros transtornos mentais, número médio de tentativas de suicídio ao longo da vida, sintomas depressivos, hipomaníacos e maníacos ao longo da vida, imagem corporal, adequação social e qualidade de vida.

Como o tamanho da amostra não permitia a avaliação de todas as variáveis simultaneamente pelo método stepwise, realizamos a análise univariada com cada uma das variáveis independentes para determinar quais participariam do modelo, escolhendo a princípio aquelas com nível de significância menor que 0,2 (McElroy et al, 2001). A partir de então realizou-se a regressão linear multivariada eliminando as variáveis de confusão adotando o método stepwise com significância de 0,05. Seguiu-se o seguinte princípio:

- a) Análise UNIVARIADA: para selecionar as variáveis candidatas que possam contribuir de forma direta com o modelo, utilizando-se para isso o $p < 0,20$.
- b) Análise MULTIVARIADA pelo método de stepwise: para selecionar entre as restantes aquelas que contribuíram para o modelo com $p < 0,05$.

Comparação entre TB e formas leves de EB

Calculou-se a prevalência de pacientes que apresentaram comorbidade com Transtorno Bipolar (TB) pelos critérios DSM-IV-TR e sua diferença em relação à prevalência do EB, que representou os pacientes TBm.

Verificou-se a normalidade das variáveis contínuas através do teste de Kolmogorov-Smirnov e optou-se por utilizar o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para determinar a significância na comparação de mais de dois grupos (TAsEB, TAcTB e TAcTBm). Quando houve diferença significativa envolvendo

todas as variáveis foi realizado o teste Mann-Whitney 2 a 2 com intuito de verificar entre quais dos grupos estava a diferença. A associação entre as variáveis categóricas e os grupos foi descrita através de tabelas de contingência e analisadas através do teste Chi-Quadrado de Pearson, e quando for tabela de contingência 2X2 o teste foi o Exato de Fisher.

Comparação entre os subtipos de TA

Determinou-se a prevalência dos subtipos de transtorno alimentar na amostra.

Também para estes grupos avaliou-se o perfil clínico e sócio-demográfico, comorbidades, critérios de gravidade e correlatos. Calculou-se a média e desvio padrão para as variáveis contínuas e as frequências para as variáveis categóricas. A normalidade das variáveis contínuas foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e optou-se por utilizar o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para determinar a significância na comparação de mais de dois grupos e o de Mann-Whitney para dois grupos com intuito de verificar entre quais dos grupos está a diferença. A associação entre as variáveis categóricas e os grupos foi descrita através de tabelas de contingência e analisadas através do teste Chi-Quadrado de Pearson.

Para todos os testes foi utilizado um nível de significância de 5%.

A análise estatística foi processada pelo SPSS, versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

5 Resultados

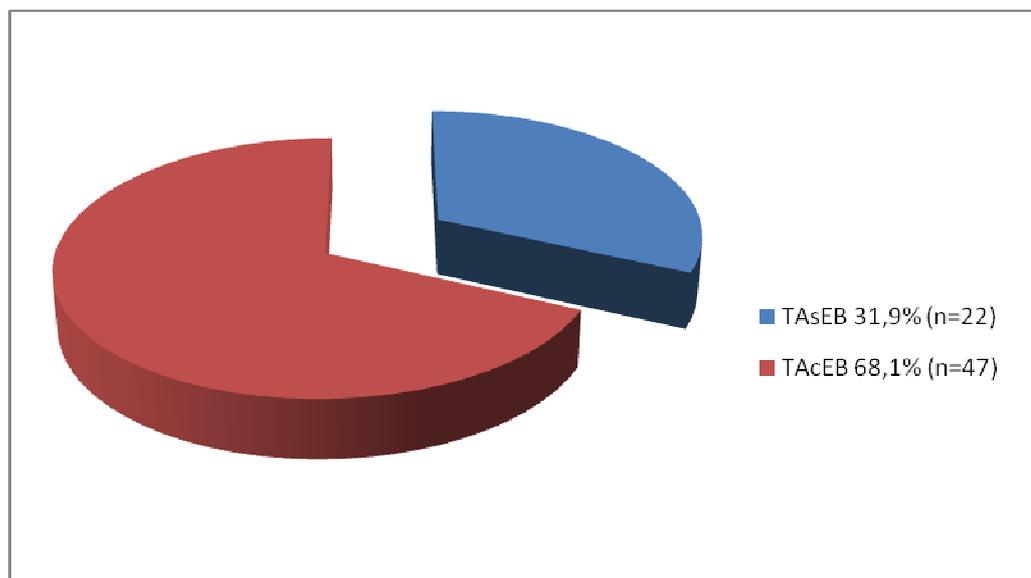
5. Resultados

5.1 Comorbidade com EB

O grupo de pacientes foi dividido de acordo com a presença da comorbidade com o Espectro Bipolar nos grupos **TAsEB** (Transtorno Alimentar sem comorbidade com Espectro Bipolar) e **TAcEB** (Transtorno Alimentar com comorbidade com Espectro Bipolar).

A prevalência de EB, de acordo com os critérios de Zurique, na amostra de pacientes com Transtorno Alimentar foi 68,1% (Fig. 1).

Figura 1: Prevalência de comorbidade com Espectro Bipolar em Pacientes com Transtornos Alimentares



5.2 Características clínicas e sociodemográficas

A análise dos dados clínicos e demográficos da amostra (Tabela 3) revela que não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à idade ($p= 0,995$), anos de estudo ($p=0,126$), número de familiares com depressão, TB ou outro transtorno mental, etnia ($p= 0,186$), religião ($p=0,938$) e ocupação ($0,515$). O grupo com comorbidade com EB (TAcEB) apresentou número médio de filhos 0,55 maior que o grupo sem comorbidade com EB (TAsEB) ($p=0,030$). O grupo TAcEB também apresentou maior renda familiar ($p=0,031$) e maior proporção de pessoas casadas ($p=0,019$).

5.3 Comorbidades

Avaliando o perfil de comorbidades do eixo I, verificadas através da SCID-P, observamos que a proporção de pacientes com comorbidade com o uso de substâncias é maior no grupo TAcEB ($OR=2,965$; $p=0,023$) e há uma tendência em ser significativamente maior para a comorbidade com dependência de substância ($p=0,055$) (Tabela 4). Não houve diferença significativa entre as proporções de pacientes com outras comorbidades.

Tabela 3- Características clínicas e demográficas dos grupos TAsEB e TAcEB.

Características	TAsEB		TAcEB		p	
	Média (DP)	IC(95%)	Média (DP)	IC(95%)		
Idade	27,59 (5,09)	25,34-29,85	27,98 (7,04)	25,91-30,05	0,995 ^a	
Número de filhos	0,09 (0,29)	0,00-0,22	0,64 (1,13)	0,31-0,97	0,030 ^a	
Anos de estudos completos	12,64 (4,17)	10,79-14,49	13,61 (3,13)	12,69-14,52	0,126 ^a	
Renda familiar (em reais R\$)	3102,38 (4196,26)	1192,27 5012,50	3597,34 (2497,63)	2864,01 4330,67	0,031 ^a	
Familiar em 1 grau com TB	0,05 (0,21)	0,00-0,14	0,11 (0,37)	0,00-0,22	0,547 ^a	
Familiar em 1 grau com Depressão	0,50 (0,74)	0,17-0,83	0,45 (0,54)	0,29-0,61	0,929 ^a	
Familiar em 1 grau com outro Transtorno Mental	0,09 (0,29)	0,00-0,22	0,21 (0,59)	0,04-0,39	0,481 ^a	
Familiar com TB	0,09 (0,29)	0,00-0,22	0,13 (0,40)	0,01-0,24	0,825 ^a	
Familiar com Depressão	0,91 (1,44)	0,27-1,55	1,17 (1,32)	0,78-1,56	0,171 ^a	
Familiar com outro Transtorno Mental	0,32 (0,57)	0,07-0,57	0,38 (0,64)	0,19-0,57	0,712 ^a	
	TAsEB (N=22)		TAcEB (N=47)			
		N	%	N	%	
Casado	Não	20	90,9	30	63,8	0,019 ^b
	Sim	2	9,1	17	36,2	
Etnia	Branco	7	31,8	28	59,6	0,186 ^b
	Negro	1	4,5	2	4,3	
	Amarelo	1	4,5	1	2,1	
	Pardo/mulato	13	59,1	16	34,0	
Religião	Católico	9	40,9	18	38,3	0,938 ^b
	Protestante	–	0,0	–	0,0	
	Evangélico/Crente	4	18,2	9	19,1	
	Judeu	–	0,0	1	2,1	
	Espírita	1	4,5	1	2,1	
	Sem Religião	8	36,4	17	36,2	
	Outra	–	0,0	1	2,1	
Ocupação	Trabalhando	7	31,8	18	38,3	0,511 ^b
	Afastado/aposentado	3	13,6	7	14,9	
	Nunca Trabalhou	4	18,2	3	6,4	
	Desempregado	8	36,4	19	40,4	

TAsEB= Transtorno Alimentar sem comorbidade com Espectro Bipolar (EB)

TAcEB= Transtorno Alimentar com comorbidade com Espectro Bipolar (EB)

a: teste de Mann Whitney; b: teste de Qui-Quadrado ou Fisher

Tabela 4 – Comorbidade com outros transtornos do Eixo I nos grupos TAsEB e TAcEB.

	TAsEB (N=22)		TAcEB (N=47)		P	OR	IC (95%)	
	N	%	N	%			Inf.	Sup.
Abuso de Álcool	2	9,1	5	10,6	0,606	1,129	0,331	3,846
Dependência de Álcool	3	13,6	8	17,0	0,510	1,201	0,428	3,375
Uso de Álcool ¹	5	22,7	13	27,7	0,451	0,923	0,653	1,305
Abuso de Substâncias	–	0,0	2	4,3	0,461	****		
Dependência de Substâncias	3	13,6	17	36,2	0,055	2,585	0,860	7,774
Uso de Substâncias ²	3	13,6	19	40,4	0,023	2,965	0,980	8,972
Uso de Álcool/ Substâncias ³	7	31,8	22	46,8	0,181	1,554	0,727	3,319
Transtorno de Pânico	8	36,4	19	40,4	0,480	1,125	0,547	2,315
Agora fobia sem História de Transtorno de Pânico	2	9,1	2	4,3	0,381	0,615	0,216	1,751
Fobia Social	11	50,0	16	34,0	0,158	0,643	0,325	1,271
Fobia Específica	4	18,2	10	21,3	0,519	1,145	0,461	2,848
Transtorno Obsessivo-Compulsivo	5	22,7	12	25,5	0,527	1,112	0,483	2,558
Transtorno de Estresse Pós-Traumático	2	9,1	4	8,5	0,629	0,952	0,290	3,125
Transtorno de Ansiedade Generalizada	–	0,0	3	6,4	0,309	****		

TAsEB= Transtorno Alimentar sem comorbidade com Espectro Bipolar (EB)

TAcEB= Transtorno Alimentar com comorbidade com Espectro Bipolar (EB)

Teste: Exato de Fisher

**** A Razão de Risco Não se aplica devido à existência de células com frequência zero.

- 1- Combinação de abuso e dependência de álcool
- 2- Combinação de abuso e dependência de substâncias
- 3- Uso de Álcool e/ou Substâncias

5.4 Gravidade

Para determinar clinicamente a gravidade em cada um dos grupos, comparamos a utilização de recursos de saúde, idade de início dos sintomas e diagnóstico de transtorno alimentar, número de tentativas de suicídio ao longo da

vida, uso de laxante e/ou anfetamina ao longo da vida, sintomatologia depressiva e maníaca e funcionamento global (Tabela 5).

O grupo comparativo apresentou diferença em relação aos grupos TAsEB e TAcEB estatisticamente significativa ($p < 0,001$) em relação a todos os desfechos avaliados: número de medicações psicotrópicas utilizadas, internações psiquiátricas ao longo da vida, uso de laxantes e anfetaminas ao longo da vida; consultas psiquiátricas no último ano; número de tentativas de suicídio durante a vida; escores nas escalas de HAM-D 17, YOUNG e AGF.

Os grupos TAsEB e TAcEB não apresentaram diferença significativa quanto à idade de início dos sintomas e idade do diagnóstico de Transtorno Alimentar ($p = 0,461$) e entre demais as variáveis de gravidade só houve diferença estatisticamente significativa em relação aos escores médios da YOUNG ($p = 0,018$), ao número médio de internações ao longo da vida ($p = 0,045$) e na proporção de pacientes que utilizaram anfetaminas ao longo da vida ($OR = 3,8$; $p = 0,016$) (Figura 2).

5.5 Correlatos

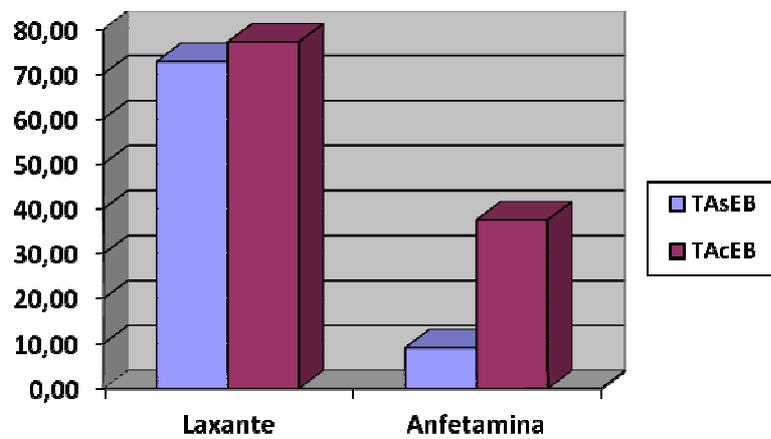
Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos TAsEB e TAcEB nos correlatos avaliados, exceto para os escores médios de HCL-32 ($p = 0,001$), SCI-MOODS total ($p = 0,002$) e seus domínios maníaco total ($p < 0,001$), humor maníaco ($p < 0,001$), energia maníaca ($p < 0,001$) e cognição maníaca ($p = 0,005$) para os quais o grupo TAcEB apresentou os maiores escores (Tabela 7).

Tabela 5 – Características clínicas de gravidade nos grupos TAsEB, TAcEB e comparativo

Avaliação clínica	TAsEB		TAcEB		Comparativo		p1	p2
	Média (DP)	IC (95%)	Média (DP)	IC (95%)	Média (DP)	IC (95%)		
Número de medicações psicotrópicas no último ano	2,23 (1,15)	1,72 2,74	2,53 (1,59)	2,07 3,00	0,06 (0,29)	0,00 0,13	< 0,001	0,527
Número de medicações psicotrópicas utilizadas ao longo da vida	7,59 (4,28)	5,69 9,49	7,55 (4,30)	6,29 8,82	0,16 (0,44)	0,05 0,27	< 0,001	0,887
Consultas ambulatoriais no último ano	17,32 (12,57)	11,75 22,89	17,28 (11,99)	13,76 20,80	0,00 (0,00)	0,00 0,00	< 0,001	0,826
Número de internações durante toda a vida	1,59 (1,50)	0,93 2,26	1,00 (1,46)	0,57 1,43	0,00 (0,00)	0,00 0,00	< 0,001	0,047
Idade dos sintomas iniciais TA	15,82 (2,95)	14,51 17,13	16,04 (5,35)	14,47 17,61	***	***	***	0,461
Idade do diagnóstico TA	20,82 (4,15)	18,98 22,66	20,06 (7,67)	17,81 22,32	***	***	***	0,144
Avaliação Geral do Funcionamento	60,91 (14,44)	54,50 67,31	63,40 (17,01)	58,41 68,40	94,93 (6,61)	93,34 96,52	< 0,001	0,392
YOUNG	1,09 (2,79)	0,00 2,33	2,02 (2,44)	1,31 2,74	0,26 (1,09)	0,00 0,52	< 0,001	0,018
	TAsEB (N=22)		TAcEB (N=47)		Comparativo (N=69)		p3	
	N	%	N	%	N	%		
Sintomas depressivos	TAsEB ^A		TAcEB ^{A,B}		Comparativo ^C			
Normal	8	36,4	16	34,0	67	97,1		
Leve	5	22,7	12	25,5	2	2,9		
Moderado	5	22,7	9	19,1	–	0,0	< 0,001	
Grave	4	18,2	10	21,3	–	0,0		
Uso de anfetamina ao longo da vida	TAsEB ^A		TAcEB ^B		Comparativo ^{A,C}			
	2	9,1	17	36,2	1	1,4	< 0,001	
Uso de laxante ao longo da vida	TAsEB ^A		TAcEB ^{A,B}		Comparativo ^C			
	16	72,7	36	76,6	2	2,9	< 0,001	
Suicídio	TAsEB ^A		TAcEB ^{A,B}		Comparativo ^C			
Nenhuma tentativa	11	50,0	20	42,6	67	97,1		
De 1 a 3 tentativas	7	31,8	19	40,4	2	2,9		
4 ou mais tentativas	4	18,2	8	17,0	–	0,0	< 0,001	

TAsEB= TA sem comorbidade com EB; TAcEB= TA sem comorbidade com EB ; YOUNG= escala de Young de avaliação de mania.

p1: Teste de Kruskal Wallis (3 grupos), p2: Teste de Mann Whitney (TAsEB e TAcEB); *** Não se aplica ao grupo de comparativo; p3: Teste de Qui-Quadrado. Análise post hoc: Para cada avaliação, letras iguais indicam a não existência de diferença significativa verificada através dos testes Qui-Quadrado ou Exato de Fisher.

Figura 2- Uso de laxantes e anfetaminas ao longo da vida nos grupos TAsEB e TAcEB**Tabela 6:** Uso de laxante e anfetamina ao longo da vida nos grupos TAsEB e TAcEB.

	TAsEB (N=22)		TAcEB (N=47)		P	OR	IC_OR (95%)	
	N	%	N	%			Inf.	Sup.
Uso de laxante ao longo da vida	16	72,7	36	76,6	0,473	1,147	0,535	2,457
Uso de anfetamina ao longo da vida	2	9,1	17	36,2	0,016	3,800	0,981	14,720

TAsEB= Transtorno Alimentar sem comorbidade com Espectro Bipolar (EB)

TAcEB= Transtorno Alimentar com comorbidade com Espectro Bipolar (EB)

Teste: Exato de Fisher

Tabela 7 – Correlatos de sintomas de humor, impulsividade, imagem corporal, qualidade de vida e adequação social nos grupos TAsEB e TAcEB.

Correlatos	TasEB		TAcEB		P
	Média DP	IC(95%)	Média DP	IC(95%)	
SCI-HUMOR-DEP	19,45 (1,18)	17,00-21,91	20,31(0,71)	18,87-21,75	0,507
SCI-ENERGIA-DEP	5,86(0,59)	4,65-7,08	6,09(0,45)	5,18-6,99	0,606
SCI-COG-DEP	17,00(1,23)	14,44-19,56	18,47(0,96)	16,53-20,41	0,221
SCI-DEP	42,32(2,51)	37,09-47,55	44,87(1,89)	41,06-48,67	0,224
SCI-HUMOR-MANIA	7,77(1,35)	4,96-10,59	14,64(0,86)	12,91-16,38	< 0,001
SCI-ENERGIA-MANIA	3,86(0,56)	2,70-5,03	7,44(0,38)	6,67-,22	< 0,001
SCI-COG-MANIA	5,27(0,86)	3,48-7,06	8,82(0,75)	7,32-10,32	0,005
SCI-MANIA	16,91(2,45)	11,81-22,01	30,91(1,78)	27,32-34,50	< 0,001
SCIMOODS-TOTAL	74,09(5,04)	63,60-84,58	93,22(3,77)	85,63-100,81	0,002
HCL-32	11,73(1,55)	8,51-14,95	18,40(1,10)	16,18-20,62	0,001
BSQ	122,14(10,45)	100,41-143,86	145,06(6,53)	131,91-158,21	0,084
BISATENÇÃO	19,50(0,65)	18,15-20,85	18,83(0,47)	17,89-19,77	0,351
BISMOTOR	23,68(0,78)	22,06-25,30	24,83(0,69)	23,43-26,22	0,123
BISPLAN	27,91(0,54)	26,79-29,03	28,72(0,46)	27,80-29,65	0,250
BISTOTAL	71,09(1,14)	68,73-73,45	72,38(0,88)	70,61-74,15	0,230
EAS	2,54(0,11)	2,30-2,78	2,56(0,110)	2,33-2,79	0,918
WHOQOLdom1	11,02(0,65)	9,67-12,36	11,46(0,46)	10,54-12,38	0,568
WHOQOLdom2	9,53(0,57)	8,35-10,71	9,84(0,46)	8,92-10,76	0,839
WHOQOLdom3	12,61(0,73)	11,09-14,13	11,82(0,51)	10,80-12,84	0,409
WHOQOLdom4	11,77(0,56)	10,61-12,93	12,27(0,43)	11,41-13,13	0,420
WHOQOLdom5	11,95(0,55)	10,82-13,09	12,01(0,30)	11,40-12,62	0,699
WHOQOLdom6	11,91(0,83)	10,18-13,63	12,11(0,66)	10,78-13,44	0,963
WHOQOLtotal	11,34(0,48)	10,33-12,34	11,48(0,35)	10,77-12,20	0,794

Teste: Mann-Whitney.

SCI-HUMOR-DEP; SCI-ENERGIA-DEP; SCI-COG-DEP; SCI-DEP; SCI-HUMOR-MANIA; SCI-ENERGIA-MANIA; SCI-COG-MANIA; SCI-MANIA; SCIMOODS-TOTAL = Domínios da SCI-MOODS

HCL-32= Questionário de avaliação de hipomania; BSQ= Questionário de imagem corporal; BISATENÇÃO, BISMOTOR, BISPLAN e BISTOTAL = Escala de Impulsividade de Barrat e seus domínios motor, planejamento e atencional; EAS= escala de adequação social; WHOQOL dom 1, 2, 3, 4, 5, 6 e total= questionário de qualidade de vida e seus domínios.

5.6 Regressão

Foi verificada a associação da imagem corporal, adequação social e qualidade de vida com demais variáveis, através da regressão linear. As variáveis independentes usadas para correção foram: número de familiares com TDM, TB e outros transtornos mentais; tentativa de suicídio ao longo da vida, média de idade do início dos sintomas de TA e do diagnóstico de TA, sintomas depressivos (HAM-D 17), sintomas maníacos (YOUNG), avaliação geral do funcionamento (AGF), domínios depressivos e maníacos da SCI-MOODS, sintomas hipomaníacos (HCL-32), imagem corporal (BSQ), adequação social (EAS) e qualidade de vida (WHOQOL).

Através desta análise observamos que a imagem corporal foi influenciada pela sintomatologia depressiva atual (HAM-D 17) ($p < 0,001$) no grupo TAsEB de forma que a presença de mais sintomas depressivos piorou a imagem corporal. No grupo TAcEB a imagem corporal foi influenciada pela qualidade de vida ($p < 0,001$), impulsividade (BIS total) ($p = 0,003$) e comportamento suicida ($p = 0,025$) sendo que os dois últimos associaram-se a pior imagem corporal (Tabela 8).

A adequação social, medida através da EAS, foi influenciada pela qualidade de vida ($p < 0,001$) no grupo TAcEB com os melhores níveis de qualidade de vida associados a melhor adequação social.

A qualidade de vida, medida através da WHOQol, foi influenciada negativamente pela impulsividade motora ($p = 0,021$) no grupo TAsEB. Já no grupo TAcEB piores níveis de qualidade de vida foram influenciados pela sintomatologia depressiva ($p = 0,024$), imagem corporal ($p = 0,045$) e adequação social ($p < 0,001$).

Tabela 8 – Análise de Regressão Linear Multivariada para os grupos TAsEB e TAcEB em que as variáveis dependentes são BSQ, EAS e WHOQol de acordo com nível de significância de 0,05

Variáveis Independentes (Fatores)		B	P
BSQ	TAsEB		
	HAM-D 17	4,480	< 0,001
	TAcEB		
	WHOQOLtotal	-11,109	< 0,001
	BISTOTAL	2,455	0,003
	Tentativas de suicídio ao longo da vida	3,994	0,025
EAS	TAcEB		
	WHOQOLtotal	-0,282	< 0,001
WHOQol	TAsEB		
	BISMOTOR	-0,295	0,021
	TAcEB		
	HAM-D 17	-0,068	0,024
	BSQ	-0,011	0,045
	EAS	-1,665	< 0,001

HAM-D 17= Escala de depressão de Hamilton 17 ítems; BSQ= Questionário de imagem corporal; BISMOTOR e BISTOTAL = Escala de Impulsividade de Barrat e seu domínio motor; EAS= escala de adequação social; WHOQOLtotal= questionário de qualidade de.

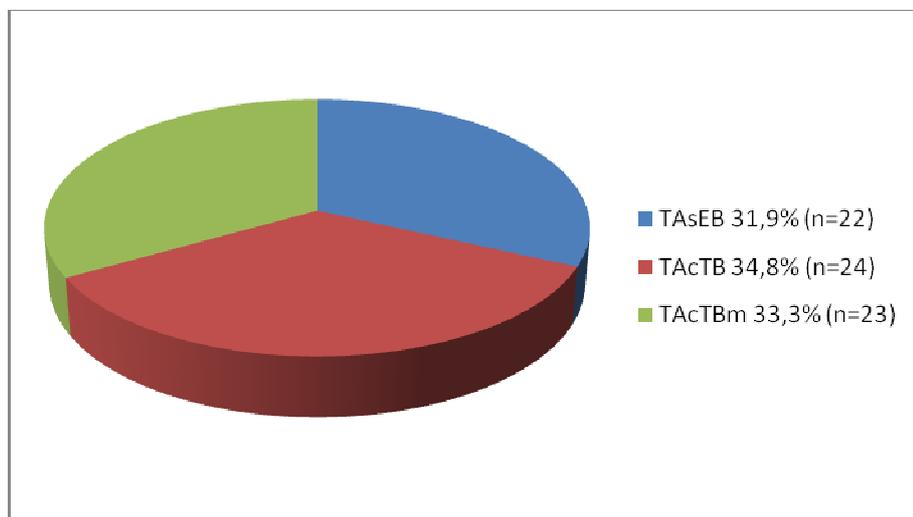
5.7 Comparação entre a comorbidade com Transtorno Bipolar (TB) e formas leves do Espectro Bipolar (TBm)

O grupo de pacientes foi dividido de acordo com a presença da comorbidade com o TB e com as formas leves do Espectro Bipolar (TBm), isto é, os pacientes do EB que não preencheram os critérios para TB de acordo com o DSM-IV-TR. Desta forma passamos a ter três grupos: **TAsEB** (Transtorno Alimentar sem comorbidade

com Espectro Bipolar), **TAcTB** (Transtorno Alimentar com comorbidade com Transtorno Bipolar pelos critérios do DSM-IV-TR) e **TAcTBm** (Transtorno Alimentar com comorbidade com formas leves do Espectro Bipolar).

A prevalência do grupo sem comorbidade com EB permaneceu a mesma (31,9%) e os grupos TAcTB e TAcTBm representaram, respectivamente, 34,8% e 33,3% da amostra (Figura 3).

Figura 3. Prevalência da comorbidade com TB e formas leves de EB em pacientes com TA



Comparando estes três grupos quanto às variáveis clínicas e correlatos avaliados pelo estudo agrupamos aquelas nas quais o grupo TAcTBm apresentou padrão semelhante ou intermediário aos grupos TAsEB e TAcTB (Tabela 9).

As variáveis para as quais os grupos TAsEB e TAcTBm não apresentaram diferença estatisticamente significativas foram: número médio de filhos, número médio de psicotrópicos no último ano, escores médios de YOUNG, SCI-MOODS total e seus domínios cognição depressiva, cognição e humor maníacos e maníaco total.

Já em relação à proporção de pacientes casadas o grupo TAcTBm apresentou-se estatisticamente semelhante ao grupo TAcTB.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos em relação à proporção de pacientes com sintomatologia depressiva ausente, leve, moderada ou grave, proporção de pacientes que usaram laxantes ao longo da vida e proporção de pacientes que teve nenhuma, de uma a três ou mais de quatro tentativas de suicídio ao longo da vida.

Para a renda média familiar, escores médios de HCL e BSQ e proporção de pacientes que usaram anfetamina ao longo da vida o grupo TAcTBm não apresentou diferença significativa entre os demais grupos mas os grupos TAsEB e TAcTB apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Em relação ao domínio energia maníaca do SCI-MOODS o grupo TAcTBm apresentou um padrão intermediário entre TAsEB e TAcTB com diferença estatisticamente significativa.

5.8 Subtipos de TA

O grupo de pacientes foi classificado quanto ao subtipo de Transtorno Alimentar e as prevalências ao longo da vida encontradas foram: Anorexia Nervosa (AN) = 47,8%; Bulimia Nervosa (BN) = 26,1%; Anorexia Nervosa e Bulimia Nervosa (AN+BN) = 13%; Transtorno Alimentar Não Especificado (TANE) = 13% (Figura 4). No subgrupo AN+BN (n=9), o diagnóstico mais recente foi AN para uma e BN para oito pacientes.

Tabela 9: Padrões de semelhanças entre os grupos TAsEB, TAcTB e TAcTBm para variáveis clínicas e correlatos através de análise post hoc.

	TAsEB (N=22)		TAcTB (N=24)		TAcTBm (N=23)		P
TAsEB = TAcTBm							
	Média DP	IC(95%)	Média DP	IC(95%)	Média DP	IC(95%)	
Número de filhos	0,09 (0,29)	0,00-0,22	0,96 (1,27)	0,42-1,49	0,30 (0,88)	0,00-0,68	0,005 ¹
Número de medicações psicotrópicas no último ano	2,23 (1,15)	1,72 2,74	3,04 (1,30)	2,49 3,59	2,00 (1,71)	1,26 2,74	0,016 ¹
YOUNG	1,09 (2,79)	0,00-2,33	2,88 (2,89)	1,65-4,10	1,13 (1,42)	0,51-1,75	0,004 ¹
SCI-COG-DEP	17,00 (1,23)	14,44-19,56	21,26 (0,70)	19,82-22,70	15,55 (1,63)	12,16-18,93	0,007 ¹
SCI-HUMOR-MANIA	7,77 (1,35)	4,96-10,59	17,13 (1,03)	15,00-19,26	12,05 (1,18)	9,58-14,51	< 0,001 ¹
SCI-COG-MANIA	5,27 (0,86)	3,48-7,06	10,35 (1,01)	8,26-12,43	7,23 (1,02)	5,11- 9,35	0,002 ¹
SCI-MANIA	16,91 (2,45)	11,81-22,01	35,96 (2,20)	31,39-40,52	25,64 (2,39)	20,67-30,60	< 0,001 ¹
SCIMOODS_TOTAL	74,09 (5,04)	63,60-84,58	105,0 (3,01)	98,75-111,2	80,91 (6,06)	68,31-93,51	< 0,001 ¹
TAcTB = TAcTBm							
	N	%	N	%	N	%	
Casado	2	9,1	10	41,7	7	30,4	0,044 ²
TAsEB = TAcTB= TAcTBm							
Sintomas depressivos	N	%	N	%	N	%	
Normal	8	36,4	3	12,5	13	56,5	
Leve	5	22,7	8	33,3	4	17,4	
Moderado	5	22,7	7	29,2	2	8,7	0,096 ²
Grave	4	18,2	6	25,0	4	17,4	
Uso de laxante ao longo da vida	16	72,7	16	66,7	20	87,0	0,256 ²
Suicídio							
Nenhuma tentativa	11	50,0	9	37,5	11	47,8	
De 1 a 3 tentativas	7	31,8	11	45,8	8	34,8	0,886 ²
4 ou mais tentativas	4	18,2	4	16,7	4	17,4	

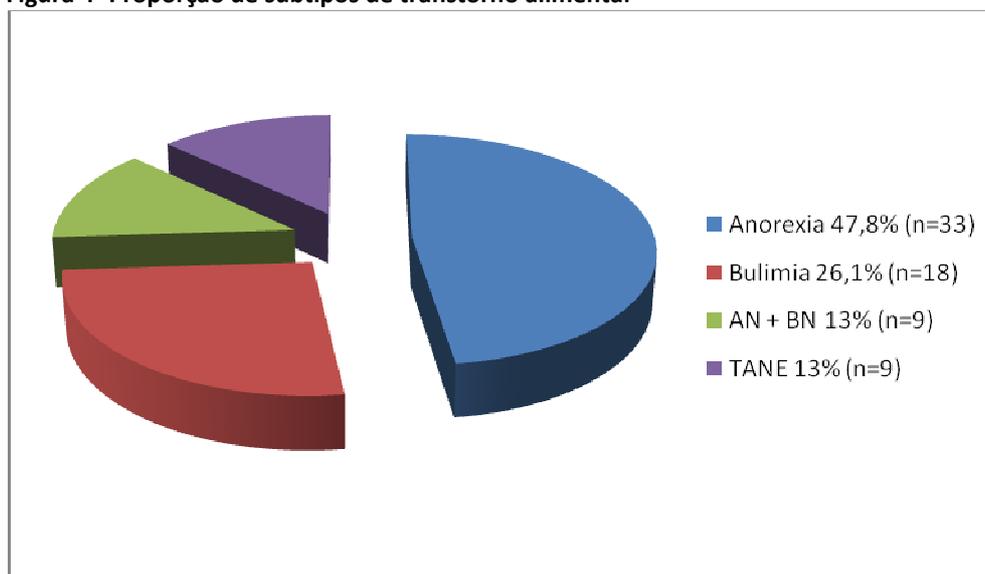
Tabela 9 : Continuação

TAcTBm=TAseEB e TAcTBm = TAcTB							
	Média DP	IC(95%)	Média DP	IC(95%)	Média DP	IC(95%)	
Renda familiar em reais	3102,38 (4196,26)	1192,27 5012,50	4057,29 (2774,16)	2885,87 5228,72	3117,39 (2127,45)	2197,41 4037,37	0,054 ¹
HCL-32	11,73 (1,55)	8,51-14,95	20,58 (1,36)	17,77-23,39	16,13 (1,65)	12,70-19,56	0,001 ¹
BSQ	122,14 (10,45)	100,41- 143,86	158,54 (7,46)	143,11- 173,97	131,00 (10,20)	109,85- 152,15	0,041 ¹
	N	%	N	%	N	%	
Uso de anfetamina ao longo da vida	2	9,1	11	45,8	6	26,1	< 0,001 ²
TAcTB > TAcTBm > TAseEB							
	Média DP	IC(95%)	Média DP	IC(95%)	Média DP	IC(95%)	
SCI-ENERGIA-MANIA	3,86 (0,56)	2,70-5,03	8,48 (0,48)	7,48-9,48	6,36 (0,52)	5,29-7,44	< 0,001 ¹

TAseEB= TA sem comorbidade com EB; TAcTB= TA com comorbidade com TB de acordo com o DSM-IV; TAcTBm = TA com comorbidade com formas leves do EB de acordo com critérios de Zurich; SCI-HUMOR-DEP; SCI-ENERGIA-DEP; SCI-COG-DEP; SCI-DEP; SCI-HUMOR-MANIA; SCI-ENERGIA-MANIA; SCI-COG-MANIA; SCI-MANIA; SCIMOODS-TOTAL = Domínios da SCI-MOODS; HCL-32= Questionário de avaliação de hipomania; BSQ= Questionário de imagem corporal

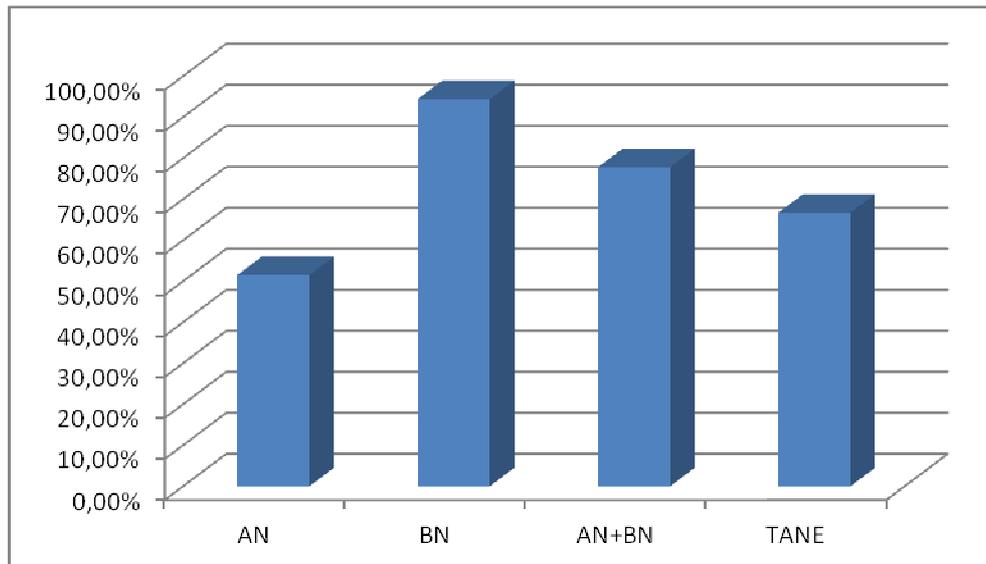
1: Teste de Kruskal Wallis; 2: Teste de Qui-Quadrado

Figura 4- Proporção de subtipos de transtorno alimentar



A proporção de pacientes que apresentaram comorbidade com EB de acordo com o subtipo de TA foi de 51,5% para AN, 94,4% para BN, 77,8% para AN+BN e 66,7% para TANE (Figura 5).

Figura 5: Proporção de EB em cada subtipo de TA



Teste: Qui-Quadrado; $p=0,016$

Comparando estes grupos quanto às variáveis clínicas e correlatos avaliados pelo estudo verificamos que o grupo de pacientes com AN apresentaram número médio de internações ao longo da vida maior ($p= 0,022$) e proporção de pacientes que utilizaram anfetamina ao longo da vida menor ($p=0,001$) que o grupo de pacientes com BN (Tabela 10).

Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas para as demais variáveis clínicas e correlatos entre os grupos.

Tabela 10- Média, Desvio Padrão, Intervalo de Confiança e Frequência de cada variável de avaliação clínica nos sub-grupos de TA

	Anorexia (n=33)		Bulimia (n=18)		AN +BN (n=9)		TANE (n=9)		P
	Média (DP)	IC (95%)	Média (DP)	IC (95%)	Média (DP)	IC (95%)	Média (DP)	IC (95%)	
Número de Internações durante toda a vida	1,24 (1,23)	0,81 1,68	0,72 (1,67)	0,00 1,55	1,44 (1,59)	0,22 2,67	1,67 (1,87)	0,23 3,10	< 0,001 ^a
Uso de anfetamina ao longo da vida	N	%	N	%	N	%	N	%	< 0,001 ^b
	4	(12,1)	10	(55,6)	3	(33,3)	2	(22,2)	

a: Teste de Kruskal Wallis; b: Teste de Qui-Quadrado

6 Discussão

6. Discussão

Este é um estudo pioneiro avaliando o Espectro Bipolar de acordo com os critérios de Zurich em uma amostra de pacientes com transtornos alimentares de um serviço terciário.

6.1 Ocorrência do EB

No presente estudo a comorbidade com o EB representou dois terços da amostra de pacientes com TA. Estudos em populações clínicas com TA mostram a comorbidade com TB variando de 0 a 63%, de acordo com as diferentes definições de bipolaridade e os subtipos de TA avaliados (McElroy et al, 2005). Mesmo assim, a média ponderada da prevalência de TB de 7,25% é superior à prevalência de TB na comunidade, que de acordo com o NCS (Kessler et al, 1994), foi de 1,7% para TB. Halmi et al (1991) também mostraram que as taxas de TB são significativamente maiores em pacientes com TA em relação às pessoas de um grupo controle e à população geral.

Alguns fatores podem explicar a elevada prevalência da comorbidade com EB encontrada neste estudo. O primeiro refere-se à definição diagnóstica ampla do EB. Sabe-se que em estudos populacionais com critérios diagnósticos menos restritivos a prevalência do TB passa de 0,8% (Regier et al, 1984) para 6,4% (Judd e Akiskal, 2003) e estudos em pacientes com TA incluindo quadros subliminares mostraram maior ocorrência de comorbidades (Lewinsohn et al, 2000; Wittchen et al, 2003). A definição de EB pelos critérios de Zurich, como foi utilizada neste trabalho,

foi aplicada em um importante estudo clínico multicêntrico de pacientes apresentando episódio depressivo e encontrou que o EB estava presente em 47% dos casos enquanto que de acordo com os critérios do DSM-IV a prevalência de TB foi de 16% (Angst et al, 2011).

Outro fator importante refere-se à predominância do subtipo purgativo nesta amostra, o que se relaciona fortemente com o TB (Braun et al, 1994).

Questiona-se ainda que TB e TA possam ter mecanismos compartilhados de vulnerabilidade e isto favoreceria a maior chance do ocorrerem conjuntamente (McElroy et al, 2005). A hipótese de que a fome pode induzir a excitação fisiológica e ativação (Casper, 2006) poderia explicar como um único mecanismo expressaria sintomas de humor e de alteração do comportamento alimentar.

A elevada frequência de sobreposição de TB em pacientes com TA ainda não tem uma explicação definitiva. Uma alternativa é de que sejam transtornos distintos e não relacionados representando fatores de risco de um transtorno para o outro ou mesmo que sejam estados finais semelhantes de condições etiológicas distintas. Outra possibilidade é de que os transtornos comórbidos estejam relacionados através de mecanismos fisiopatológicos comuns (McElroy, 2005).

A inclusão das formas leves, como o EB, assegura que apresentações clinicamente significativas não sejam negligenciadas na avaliação das comorbidades. Avaliando o espectro de sintomas depressivos e maníacos/hipomaníacos em pacientes com AN, Wildes et al (2007) concluíram que há um grande número de pacientes que não recebem o diagnóstico de TB de acordo com os critérios do DSM-IV mas que apresentam sintomas de humor clinicamente significativos associados ao comportamento purgativo e ideação suicida.

6.2 Comorbidade

Nossos resultados coincidem com os de outras pesquisas que mostram que em pacientes com TA a comorbidade é alta e predominantemente caracterizada por transtornos de ansiedade e de humor (Braun et al, 1994; Halmi et al, 1991, Brietzke et al, 2010). Spindler e Milos (2007) mostraram que comorbidades psiquiátricas estão associadas à maior gravidade dos sintomas de TA e exibem um padrão de associação, como por exemplo, a frequência dos episódios de compulsão associada aos transtornos relacionados ao uso de substâncias. Em estudo prévio com população brasileira Brietzke e colaboradores (2010) mostraram que a ocorrência de TA em pacientes com TB I esteve relacionada à comorbidade com uso de substâncias e transtornos de ansiedade bem como maiores taxas de tentativas de suicídio.

Nossos resultados mostram que a frequência do uso de álcool foi elevada tanto para o grupo com e sem comorbidade com o EB (27,7% e 22,7%, respectivamente) sem diferença estatisticamente significativa. Estes achados estão de acordo com a literatura apontando a associação entre TA e TB com uso de álcool (Dansky et al, 2000; Grant et al, 2005). Considera-se que o álcool possa ser usado não somente como supressor do apetite, mas também como “auto-medicação” para a dificuldade em lidar com as emoções negativas decorrentes da distorção da imagem corporal ou de outras psicopatologias correlatas (Pisetsky et al, 2008).

A comorbidade com uso de substâncias é um dado que chama a atenção neste estudo, onde o grupo TAcEB apresentou taxas significativamente maiores que o grupo TAsEB (OR=2,965; p= 0,023). Em amostras clínicas o uso de drogas ilícitas

está associado às formas purgativas e é mais alto em pacientes com BN e AN purgativa do que em AN restritiva (Lacey, 1993; Weiderman, 1996; Herzog et al, 2006). Apesar de bem estabelecida a associação entre uso de substâncias e TB, a ocorrência destas comorbidade em uma população com TA tem sido pouco estudada. Usuárias de cocaína apontam o efeito supressor do apetite e conseqüente controle do peso como motivadores ao uso desta substância (Herzog, 2006). Além do intuito de alterar o peso ou apetite, outras possíveis explicações seriam: amenizar experiências emocionais aversivas decorrentes do transtorno mental e o aumento da impulsividade (Heatherton et al, 1991; Wiederman et al, 1997). O presente trabalho mostra que o uso de substâncias foi fortemente relacionada à comorbidade com o EB enquanto que as demais comorbidades não mostraram este perfil.

6.3 Gravidade

Evidências científicas mostram que os TA são transtornos mentais graves devido à significativa herdabilidade genética, influência de alterações da função cerebral, significativo comprometimento da função cognitiva e estabilidade emocional, restrição das atividades diárias e grave risco de morte (Klump et al, 2009). Estudos anteriores mostram que a associação entre TA e TB está relacionada à maior gravidade da doença (MacQueen et al, 2003; Wildes et al 2007, Brietzke et al, 2010).

Nossos resultados revelaram que a amostra apresentou padrão marcante de gravidade clínica, sem diferenças entre os grupos com e sem comorbidade com o EB na utilização de recursos de saúde, sintomatologia depressiva e comportamento

suicida. O grupo comparativo foi avaliado como um padrão de normalidade estabelecendo um gradiente entre o normal e patológico, e apresentou diferenças significativas em todos os parâmetros aplicáveis, exceto no uso de anfetamina ao longo da vida onde foi semelhante ao TAsEB.

O comportamento suicida é comum tanto nos transtornos alimentares (Franko et al, 2004) quanto no TB (McIntyre et al, 2008). As tentativas de suicídio estão mais relacionadas ao comportamento purgativo que ao restritivo nos TA (Favaro e Santonastaso, 1997), o que explicaria as altas taxas encontradas em nosso estudo por tratar-se de amostra predominantemente (88,4%) do subtipo purgativo.

O grupo TAcEB apresentou sintomatologia maníaca atual mais proeminente ainda que em níveis que não caracterizaram alteração do humor grave ou clinicamente significativa. Esta avaliação através da YOUNG é radicada nos sintomas clássicos de mania e, portanto, não é um método sensível para caracterizar o EB, mas mostra que mesmo estes sintomas estão distribuídos de maneira dimensional nesta amostra.

Outro ponto que deve ser destacado é a maior proporção de pacientes que utilizaram anfetaminas ao longo da vida no grupo TAcEB (OR= 3,8; p= 0,016). Apesar de ser um comemorativo tipicamente atribuído aos TA, nossos resultados mostraram que o uso de anfetaminas é significativamente associado à presença da comorbidade com EB e, portanto, um correlato clínico útil na avaliação desta população. No grupo TAsEB a proporção de uso de anfetamina foi semelhante ao comparativo, sugerindo desta forma que o uso de anfetaminas relaciona-se com os TA indiretamente, através da comorbidade com EB.

Um questionamento possível é de que o uso de anfetamina, pelo seu efeito estimulante, possa ter levado ao aumento na identificação de quadros hipomaníacos. Contudo, é importante ressaltar que o uso de substâncias, incluindo a anfetamina, não é um critério de exclusão para o diagnóstico de hipomania pelos critérios de Zurich. De acordo com o trabalho de Angst et al (2011) os pacientes que apresentam episódios hipomaníacos secundário ao uso de drogas são significativamente diferentes dos pacientes com quadros depressivos “puros” e semelhantes aos pacientes com TB em relação história familiar, idade de início e evolução.

6.4 Correlatos

A identificação dos padrões de apresentação dos sintomas de humor nesta amostra é uma parte importante deste trabalho já que auxilia na identificação da comorbidade em uma população com quadro clínico complexo.

Para identificar os sintomas de humor ao longo da vida utilizamos dois instrumentos de rastreamento com características distintas, a SCI-MOODS e o HCL-32. O primeiro avalia sintomas maníacos e depressivos nos domínios de humor, energia e cognição em uma distribuição dimensional. Já o HCL-32 identifica as manifestações comportamentais da hipomania radicadas essencialmente no aumento de atividades, sem qualquer alusão aos sintomas depressivos. Os resultados da SCI-MOODS foram consistentes em mostrar que o grupo TAsEB apresenta escores total e maníaco menores que TAcEB. Entretanto não se observou diferenças em relação aos escores depressivos. O predomínio de sintomas depressivos ao longo da vida em

pacientes com TA é um dos principais fatores que pode dificultar a identificação do EB.

O HCL-32 foi capaz de detectar EB na população com TA, o que é de grande utilidade clínica para um instrumento de rastreamento. A identificação através do HCL-32 dos possíveis casos é centrada nas manifestações comportamentais da “overactivity” (ativação) de maneira semelhante à avaliação clínica pelos critérios de Zurich (Angst, 2003).

A relação entre TA e elevados níveis de energia e euforia é apontada desde as primeiras descrições da AN. Lasegue (1873 apud Casper 1998) notou que pacientes com AN podem apresentar um “otimismo inesgotável” e apesar do emagrecimento os níveis de atividade e energia podem estar elevados (“vivacidade paradoxal”). Galdston (1974 apud Casper 1998) também descreveu oscilações da “depressão moderada à euforia” e “vitalidade quase excessiva” e Palmer e Jones (1939, apud Casper 1998) referiu-se a “uma abundância de energia física notável e desproporcional”. Não há evidências suficientes para confirmar a hipótese de que a fome induz a excitação fisiológica e ativação, mas avanços têm sido feitos na identificação de sistemas no sistema nervoso central que possam explicar esta relação como uma herança genética evolutiva de um comportamento adaptativo (Casper, 2006). A elevada ocorrência de EB identificada nesta população com TA sugere que as manifestações descritas relacionadas aos elevados níveis de energia e euforia não são manifestações essencialmente ligadas ao transtorno alimentar mas sim mediadas pela comorbidade com o EB.

Não foram evidenciadas diferenças entre os grupos TAcEB e TAsEB em relação aos correlatos de imagem corporal, impulsividade, adequação social e

qualidade de vida. A imagem corporal é um fenômeno intimamente relacionado aos transtornos alimentares e, apesar das evidências que mostram que é mediada por sintomas depressivos (Canales et al, 2010), não se tem descrito na literatura como é a influência do TB. Assim, este padrão de semelhança da distorção da imagem corporal nos grupos TAsEB e TAcEB pode ser explicado pelo predomínio da sintomatologia depressiva uniformemente nesta amostra.

Há um corpo de evidências mostrando as alterações de impulsividade tanto nos TA (Waxman, 2009; Claes et al, 2005) quanto no TB (Swann et al, 2003; Swann et al, 2005; Strakowski et al, 2009) e nesta amostra não evidenciamos diferenças nos níveis de impulsividade nos grupos TAsEB e TAcEB. Devido à influência de outras comorbidades na determinação da impulsividade, notadamente relacionadas ao uso de substâncias (Swann et al, 2004; Holmes et al, 2009), o padrão de comorbidades semelhantes nos grupos TAsEB e TAcEB é um fator que justifica os níveis de impulsividade homogeneamente elevados na amostra. Outro fator importante é a forte relação entre impulsividade e as formas purgativas (Favaro et al, 2005; Rosval et al, 2006), que foi o subtipo predominante nesta amostra.

A avaliação da adequação social e qualidade de vida são importantes medidas do impacto do transtorno mental na vida do paciente, com enfoque no comprometimento ocasionado e não nos sintomas (Higginson et al, 2001; Orley et al, 1998). Mond et al (2004) já haviam demonstrado que TA apresentam pior qualidade de vida em relação aos transtornos de humor e nosso estudo mostrou que a comorbidade com EB nas pacientes com TA não resultou em pior qualidade de vida.

A abordagem assistencial visando à recuperação funcional e não somente a remissão sindrômica independe da natureza do transtorno mental e permite a manutenção de uma vida social, familiar e laborativa saudável.

6.5 Regressão

A imagem corporal no grupo TAcEB foi influenciada pela impulsividade e tentativas de suicídio e no TAsEB pelos sintomas depressivos atuais enquanto a qualidade de vida no grupo TAcEB foi influenciada tanto por sintomas relacionados tipicamente ao TB (depressão), ao TA (BSQ) e ao comprometimento global (EAS). No TAsEB só impulsividade motora influenciou a qualidade de vida.

A adequação social apresentou padrão semelhante entre os grupos, mostrando-se uma medida geral de avaliação dos transtornos sem influência de determinadas variáveis clínicas. Desta forma esta é uma medida global que pode avaliar o desfecho de forma precisa e apresentar utilidade no seguimento destes pacientes.

A análise de regressão mostrou que as variáveis interagem de uma maneira distinta nos grupos TAsEB e TAcEB. Imagem corporal funciona como medida indireta de gravidade enquanto a qualidade de vida representa uma medida global de funcionamento, que é influenciada de maneira complexa pelas variáveis do estudo.

O grupo TAcEB apresentou mais variáveis independentes influenciando os desfechos avaliados sugerindo que a comorbidade com EB necessita de abordagem diferenciada na identificação dos fatores relevantes para a boa evolução.

6.6 Comparação EB X TB

Assim como no estudo de Angst et al (2011), a prevalência do EB foi cerca de 2 vezes maior que a do TB de acordo com os critérios do DSM-IV. A avaliação de pacientes em episódio depressivo mostrou que o EB estava presente em 47% dos casos enquanto que de acordo com os critérios do DSM-IV a prevalência de TB foi de 16% (Angst et al, 2011).

O perfil de sintomas maníacos ao longo da vida, verificados pela SCI-MOODS, foi semelhante nos grupos TAsEB e TAcTBm, exceto no domínio de energia maníaca. Sintomas maníacos clássicos de humor não são evidentes nas formas leves de EB e, portanto, incapazes de distinguir o grupo TAcTBm. Já as alterações na atividade e energia (HCL-32 e Energia maníaca do SCI-MOODS), mas não no humor, estiveram relacionadas ao EB. Isto reflete a própria definição de EB pelos critérios de Zurich baseada no aumento da atividade e mostrou ser uma forma sensível em identificar os grupos TAsEB e TAcTBm.

6.7 Comparação dos subgrupos de TA

Em estudos avaliando pacientes com diferentes diagnósticos de TA os resultados mostram que as taxas altas de TB tendem a estar associadas ao subtipo BN (McElroy et al, 2005). Os dados referentes à relação entre AN e TB na literatura são escassos e tem resultados conflitantes com prevalências encontradas de 0 (Fogarty et al, 1994) a 16,1% (Halmi et al, 1991).

O presente trabalho mostra que também o EB está associado ao diagnóstico de BN, porém sua prevalência persiste elevada em todos os subtipos de TA: 51,5% para AN, 94,4% para BN, 77,8% para AN+BN e 66,7% para TANE.

Este é o único estudo que temos conhecimento até o presente momento que avaliou a comorbidade com o EB pelos critérios de Zurich em população com TA.

De acordo com Fairburn e Harrison (2003) a perspectiva transdiagnóstica é mais adequada na avaliação dos transtornos alimentares uma vez que estes apresentam várias características em comum e os pacientes costumam migrar entre seus subtipos. Esta abordagem permite que os dados de curso e resposta ao tratamento forneçam informações relevantes para a identificação de divisões clinicamente significativas (Fairburn e Bohn, 2005). Entretanto a manutenção das categorias distintas de subtipos de transtornos alimentares permite comparações epidemiológicas e terapêuticas ao longo do tempo e evita a homogeneização da morbidade levando a uma redução do tratamento das formas mais graves (Birmingham et al, 2009).

Nosso estudo mostrou que a avaliação dos transtornos alimentares de acordo com seus subtipos não acrescentou significativas informações clínicas. Propostas para as próximas revisões dos sistemas classificatórios que mantém essas categorias devem considerar a adição de componentes dimensionais a cada critério diagnóstico, exclusão do critério de amenorréia para AN e a reavaliação das sub-categorias para AN e BN (Wilfley et al, 2007).

6.8 Vantagens e limitações do estudo

Este é o primeiro estudo que avaliou uma amostra de paciente com TA, incluído as formas clássicas (AN e BN) e as incompletas (TANE), quanto à presença da comorbidade com o Espectro Bipolar pelos critérios de Zurich. A discussão acerca dos critérios diagnósticos menos restritivos, particularmente em relação ao EB, é um campo polêmico na psiquiatria atual. Portanto definições sistematizadas e baseadas em evidências consistentes, como os critérios de Zurich para Espectro Bipolar adotados neste estudo, são necessárias para que possamos promover o desenvolvimento científico desprovido de dogmatismos. Um aspecto importante deste trabalho é o estabelecimento do paralelo com o sistema classificatório vigente baseado no DSM-IV-TR apontando as virtudes e limitações ao se adotar um ou outro sistema diagnóstico. Outra vantagem deste estudo refere-se à presença de um grupo comparativo selecionado por critérios bem definidos, o que possibilitou o estabelecimento de parâmetros de normalidade ao se avaliar o comprometimento clínico global nesta amostra.

Entretanto o desenho transversal deste estudo, apesar de estabelecer a associação entre variáveis e os grupos avaliados, não permite estabelecer inferências quanto ao prognóstico ou resposta terapêutica. Estudos longitudinais poderiam testar hipóteses sobre determinadas intervenções e seus desfechos. Além disso, informações sobre variáveis clínicas e demográficas obtidas de forma retrospectiva ou por relato do paciente estão sujeitas ao viés de memória.

Outra limitação diz respeito à heterogeneidade da amostra em relação ao nível de assistência (ambulatoriais ou internadas), pois a presença de pacientes internadas (ainda que em proporção relativamente baixa) é um fator associado à gravidade de forma geral avaliada na amostra.

Por fim, esta amostra não é representativa da população geral e, portanto, os resultados não podem ser generalizados. Trata-se de uma população grave que pode apresentar importante sobreposição de sintomas relacionados ao TB e aos TA dificultando a identificação precisa de cada diagnóstico e desse modo superestimar a prevalência da comorbidade.

7 Conclusões

7. Conclusões

1) A ocorrência do Espectro Bipolar (EB) (68,1%) na amostra foi cerca de duas vezes maior que a ocorrência das formas clássicas do transtorno bipolar (34,8%).

2) Os grupos de pacientes com transtornos alimentares com e sem comorbidade com EB (TAcEB e TAsEB) apresentaram perfil semelhante de comorbidades com outros transtornos psiquiátricos de eixo 1, sendo que o uso de substâncias foi a única comorbidade que mostrou estar associada significativamente à ocorrência do EB (OR=2,965; p= 0,023).

3) A gravidade da amostra foi significativamente maior em relação ao grupo comparativo em todos os desfechos avaliados e o uso de anfetamina ao longo da vida mostrou associação significativa com o grupo TAcEB (OR= 3,8; p= 0,016).

4) Não houve diferença significativa entre os grupos TAsEB e TAcEB em relação aos correlatos de impulsividade, imagem corporal, adequação social e qualidade de vida. Entretanto a avaliação de sintomas de humor ao longo da vida mostrou que o grupo TAcEB apresenta mais sintomas nos domínios maníacos e hipomaníacos do humor mas não nos depressivos.

5) As formas leves do EB (TAcTBm) tem uma apresentação intermediária entre as formas clássicas de TB (TAcTB) e a ausência de bipolaridade, sendo que características relacionadas ao humor maníaco não são um bom parâmetro para sua identificação.

6) A BN apresentou maior proporção de comorbidade com EB e os subtipos de TA estiveram relacionados de forma uniforme com os desfechos avaliados.

Este é o primeiro estudo avaliando uma amostra clínica de pacientes com TA quanto à comorbidade com TB pelos os critérios do DSM-IV e os critérios de EB de Zurich. O EB é uma condição altamente prevalente em pacientes com transtorno alimentar de um serviço terciário, sendo que suas formas mais leves representam um terço dos casos. A gravidade na amostra como um todo foi alta, sendo que as características relacionadas ao uso de anfetamina e dependência de substâncias mostraram-se associadas ao EB.

A prevalência de sintomatologia depressiva nas pacientes com TA é notória e os instrumentos de rastreamento, SCI-MOODS e HCL-32, mostraram-se como alternativas viáveis na avaliação de sintomatologia maníaca em população de alto risco para comorbidade com EB. A utilização de um instrumento de fácil aplicabilidade e baixo custo é uma ferramenta importante ao se avaliar os TA em larga escala e pode favorecer pesquisas futuras. A avaliação de correlatos clínicos, como a impulsividade, imagem corporal, adequação social e qualidade de vida extrapolam a fenomenologia do humor e evidenciam a extensão do comprometimento nesta população de uma forma mais abrangente.

Estudos prospectivos são necessários para avaliar a implicação terapêutica nos casos de pacientes com TA e comorbidade com EB.

8 Anexos

8. Anexos

ANEXO I

Critério diagnóstico de hipomania modificado (Angst et al, 2003)

Critérios para Episódio Hipomaniaco

A. Um período distinto de *ativação* (aumento de energia, atividade, viagens, estar mais ocupado, sentir-se menos cansado) ou *humor* persistentemente elevado, expansivo ou irritável, nitidamente diferente do humor habitual não-deprimido.

B. Durante o período da perturbação do humor, três (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram 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 demasiada 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 alto potencial para conseqüências dolorosas (por ex., envolver-se em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros tolos)

C. O episódio está associado com uma inequívoca alteração no funcionamento, que não é característica da pessoa quando assintomática (problemas com si mesmo, com outros ou financeiros).

D. A perturbação do humor e a alteração no funcionamento são observáveis por outros (receber comentários de que algo de errado deve estar acontecendo).

ANEXO II

Crêterios diagnósticos  ra transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) (adaptado de Halbreich et al, 2007)

1. Sintomas ocorrem até duas semanas antes da menstrua o na maioria dos ciclos. Cinco dos seguintes sintomas devem estar presentes e pelo menos um deles deve ser o de número 1, 2, 3, ou 4:
 1. Humor deprimido, sentimentos de falta de esperança ou pensamentos autodepreciativos.
 2. Ansiedade acentuada, tensão, sentimentos de estar com os “nervos   flor da pele”.
 3. Significativa instabilidade afetiva.
 4. Raiva ou irritabilidade persistente e conflitos interpessoais aumentados.
 5. Interesse diminuído pelas atividades habituais.
 6. Sentimento subjetivo de dificuldade em se concentrar.
 7. Letargia, fadiga fácil ou acentuada falta de energia.
 8. Altera o acentuada do apetite, excessos alimentares ou avidez por determinados alimentos.
 9. Hipersonia ou ins nia.
 10. Sentimentos subjetivos de descontrole emocional.
 11. Outros sintomas físicos, como sensibilidade ou inchaço das mamas, dor de cabeça, dor articular ou muscular, sensa o de inchaço geral “e ganho de peso”.
2. Sintomas remitem logo após a menstrua o (até 5 dias) e estão ausentes na maior parte da fase folicular dos ciclos (dias 6 ao 10 dos ciclos)
3. Os sintomas estão associados com comprometimento no funcionamento diário e/ou relacionamentos e/ou causa sofrimento, dificuldade emocional ou física
4. Determina o da ciclicidade baseando-se no relato da paciente acerca dos últimos três ciclos (deve estar presente em pelo menos 2 dos 3 últimos ciclos) e confirmados prospectivamente no ciclo seguinte.
5. Os sintomas não são apenas uma exacerba o ou piora de outro transtorno mental ou doença física cr nica. TDPM pode ser uma condi o concomitante.
 - E. O episódio não   suficientemente severo para causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou ocupacional, ou para exigir a hospitaliza o, nem existem aspectos psicóticos.

ANEXO III

Características clínicas e demográficas dos grupos TA, EB e controle.

Características	TAsEB		TAcEB		Controle		P1	P2
	Média (DP)	IC(95%)	Média (DP)	IC(95%)	Média (DP)	IC(95%)		
Idade	27,59 (5,09)	25,34- 29,85	27,98 (7,04)	25,91- 30,05	27,52 (5,05)	26,31- 28,73	1,000	0,995
Número de filhos	0,09 (0,29)	0,00-0,22	0,64 (1,13)	0,31-0,97	0,58 (0,99)	0,34-0,82	0,065	0,030
Anos de estudos completos	12,64 (4,17)	10,79- 14,49	13,61 (3,13)	12,69- 14,52	12,48 (2,77)	11,81- 13,14	0,117	0,126
Renda familiar (em reais R\$)	3102,38 (4196,26)	1192,27 5012,50	3597,34 (2497,63)	2864,01 4330,67	3372,46 (3396,43)	2556,55 4188,38	0,070	0,031
Familiar em 1 grau com TB	0,05 (0,21)	0,00-0,14	0,11 (0,37)	0,00-0,22	0,01 (0,12)	0,00-0,04	0,186	0,547
Familiar em 1 grau com Depressão	0,50 (0,74)	0,17-0,83	0,45 (0,54)	0,29-0,61	0,14 (0,43)	0,04-0,25	0,001	0,929
Familiar em 1 grau com outro Transtorno Mental	0,09 (0,29)	0,00-0,22	0,21 (0,59)	0,04-0,39	0,09 (0,28)	0,02-0,16	0,514	0,481
Familiar com TB	0,09 (0,29)	0,00-0,22	0,13 (0,40)	0,01-0,24	0,03 (0,17)	0,00-0,07	0,217	0,825
Familiar com Depressão	0,91 (1,44)	0,27-1,55	1,17 (1,32)	0,78-1,56	0,25 (0,63)	0,10-0,40	<0,001	0,171
Familiar com outro Transtorno Mental	0,32 (0,57)	0,07-0,57	0,38 (0,64)	0,19-0,57	0,13 (0,38)	0,04-0,22	0,023	0,712

TAsEB= TA sem comorbidade com EB

TAcEB= TA com comorbidade com EB

Teste: Kruskal Wallis; p₁ é a significância envolvendo todos os casos; p₂ é a significância envolvendo os casos TA e EB

ANEXO III - Continuação

		TA (N=22)		EB (N=47)		Controle (N=69)		p ₁	p ₂
		N	%	N	%	N	%		
Casado	Não	20	90,9	30	63,8	47	68,1	0,062	0,019
	Sim	2	9,1	17	36,2	22	31,9		
Etnia (%)	Branco	7	31,8	28	59,6	29	42,0	0,367	0,186
	Negro	1	4,5	2	4,3	4	5,8		
	Amarelo	1	4,5	1	2,1	1	1,4		
	Pardo/mulato	13	59,1	16	34,0	35	50,7		
Religião (%)	Católico	9	40,9	18	38,3	34	49,3	0,019	0,938
	Protestante	–	0,0	–	0,0	1	1,4		
	Evangélico/Crente	4	18,2	9	19,1	21	30,4		
	Judeu	–	0,0	1	2,1	–	0,0		
	Espírita	1	4,5	1	2,1	6	8,7		
	Sem Religião	8	36,4	17	36,2	4	5,8		
	Outra	–	0,0	1	2,1	3	4,3		
Ocupação (%)	Trabalhando	7	31,8	18	38,3	49	71,0	< 0,001	0,511
	Afastado/aposentado	3	13,6	7	14,9	–	0,0		
	Nunca Trabalhou	4	18,2	3	6,4	7	10,1		
	Desempregado	8	36,4	19	40,4	13	18,8		

TAsEB= TA sem comorbidade com EB

TAcEB= TA com comorbidade com EB

Teste: Kruskal Wallis; p₁ é a significância envolvendo todos os casos; p₂ é a significância envolvendo os casos TA e EB

ANEXO IV

Análise de Regressão Linear Uni variada em que a variável dependente é BSQ de acordo com cada fator pelos quais possa contribuir com seus valores para os grupos TA, EB e controle.

Variável Independente (Fator)	TA		EB		Controle	
	B	P	B	P	B	P
Familiar em 1 grau com TB	-11,667	0,822	-11,181	0,531	-30,368	0,302
Familiar em 1 grau com Depressão	-8,913	0,550	-23,525	0,052	5,077	0,539
Familiar em 1 grau com outro Transtorno Mental	66,400	0,066	21,066	0,060	26,183	0,034
Familiar com TB	22,950	0,541	-11,388	0,500	3,679	0,861
Familiar com Depressão	-7,913	0,296	-2,797	0,581	6,610	0,241
Familiar com outro Transtorno Mental	17,872	0,355	15,641	0,128	16,960	0,066
Tentativas de suicídio ao longo da vida	7,523	0,016	5,187	0,029	42,299	0,041
Sintomas iniciais TA	-3,997	0,280	-0,180	0,886	--	--
Diagnóstico TA	1,266	0,635	0,728	0,403	--	--
HAMDTOTAL17	4,480	< 0,001	3,338	< 0,001	3,914	0,005
YOUNGTOTAL	5,736	0,137	2,905	0,289	4,382	0,175
HCLTOTAL	-0,168	0,912	0,999	0,257	0,786	0,142
BISATTENTION	2,411	0,507	-0,631	0,763	-1,987	0,104
BISMOTOR	5,684	0,049	3,212	0,019	-0,755	0,543
BISNONPLANING	1,512	0,731	3,924	0,061	1,700	0,213
BISTOTAL	3,801	0,056	2,880	0,007	-0,771	0,405
EASTOTAL	46,213	0,017	37,049	< 0,001	40,412	< 0,001
WHOQOLtotal	-11,406	0,011	-13,665	< 0,001	-9,197	< 0,001
DEPRESSIVO	1,820	0,041	1,205	0,022	0,791	0,001
MANÍACO	2,188	0,014	0,984	0,081	0,859	0,016
SCIMOODS_TOTAL	1,087	0,012	0,598	0,023	0,421	0,001

ANEXO V

Análise de Regressão Linear Uni variada em que a variável dependente é EAS de acordo com cada fator pelos quais possa contribuir com seus valores para os grupos TA, EB e controle.

Variável Independente (Fator)	TA		EB		Controle	
	B	P	B	P	B	P
Familiar em 1 grau com TB	-0,215	0,703	0,183	0,560	-0,243	0,473
Familiar em 1 grau com Depressão	-0,294	0,060	-0,130	0,549	-0,089	0,348
Familiar em 1 grau com outro Transtorno Mental	0,037	0,928	0,443	0,023	0,247	0,082
Familiar com TB	0,119	0,771	0,061	0,837	-0,005	0,984
Familiar com Depressão	-0,190	0,014	-0,055	0,535	-0,028	0,668
Familiar com outro Transtorno Mental	0,023	0,915	0,329	0,067	0,167	0,116
Tentativas de suicídio ao longo da vida	0,037	0,300	0,071	0,090	0,274	0,253
Sintomas iniciais TA	0,018	0,653	-0,011	0,606	--	--
Diagnóstico TA	0,051	0,068	0,016	0,283	--	--
HAMDTOTAL17	0,045	< 0,001	0,062	0,000	0,069	< 0,001
YOUNGTOTAL	0,077	0,063	0,076	0,112	-0,005	0,890
HCLTOTAL	0,007	0,684	0,030	0,052	0,013	0,031
BSQTOTAL	0,005	0,017	0,011	< 0,001	0,005	< 0,001
BISATTENTION	0,026	0,516	-0,047	0,195	-0,037	0,008
BISMOTOR	0,062	0,050	0,051	0,035	0,009	0,544
BISNONPLANING	0,018	0,712	0,015	0,696	0,020	0,190
BISTOTAL	0,041	0,056	0,022	0,252	-0,007	0,530
WHOQOLtotal	-0,197	< 0,001	-0,282	< 0,001	-0,169	< 0,001
DEPRESSIVO	0,022	0,025	0,027	0,003	0,017	< 0,001
MANÍACO	0,014	0,160	0,027	0,005	0,015	< 0,001
SCIMOODS_TOTAL	0,010	0,034	0,015	0,001	0,008	< 0,001

ANEXO VI

Análise de Regressão Linear Uni variada em que a variável dependente é WHOQOL de acordo com cada fator pelos quais possa contribuir com seus valores.

Variável Independente (Fator)	TA		EB		Controle	
	B	P	B	P	B	P
Familiar em 1 grau com TB	0,109	0,963	-0,361	0,705	0,953	0,526
Familiar em 1 grau com Depressão	0,768	0,254	0,535	0,422	0,742	0,076
Familiar em 1 grau com outro Transtorno Mental	-1,071	0,528	-0,739	0,222	-1,752	0,005
Familiar com TB	0,601	0,724	0,154	0,864	-0,249	0,816
Familiar com Depressão	0,586	0,081	0,238	0,380	0,444	0,121
Familiar com outro Transtorno Mental	-0,102	0,911	-0,359	0,520	-0,837	0,076
Tentativas de suicídio ao longo da vida	-0,052	0,734	-0,245	0,056	-0,847	0,428
Sintomas iniciais TA	-0,127	0,453	0,027	0,711	--	--
Diagnóstico TA	-0,147	0,224	-0,049	0,338	--	--
HAMDTOTAL17	-0,177	0,001	-0,209	< 0,001	-0,264	< 0,001
YOUNGTOTAL	-0,137	0,444	-0,194	0,184	-0,085	0,608
HCLTOTAL	-0,032	0,646	-0,059	0,210	-0,039	0,150
BSQTOTAL	-0,026	0,011	-0,038	< 0,001	-0,024	< 0,001
BISATTENTION	-0,226	0,175	0,145	0,189	0,206	0,001
BISMOTOR	-0,295	0,021	-0,151	0,042	-0,015	0,818
BISNONPLANING	< 0,001	0,998	-0,094	0,430	-0,156	0,028
BISTOTAL	-0,208	0,018	-0,077	0,199	0,039	0,412
EASTOTAL	-3,210	< 0,001	-2,515	< 0,001	-3,273	< 0,001
DEPRESSIVO	-0,094	0,016	-0,081	0,003	-0,077	< 0,001
MANÍACO	-0,054	0,205	-0,059	0,052	-0,065	< 0,001
SCIMOODS_TOTAL	-0,041	0,039	-0,039	0,004	-0,038	< 0,001

9 Referências

9 Referências

Adams TB, Araas TE. Purging and alcohol-related effects in college women. *Int J Eat Disord.* 2006; 39:240–44.

Agras WS, Crow S, Mitchell JE, Halmi KA, Bryson S. A 4-year prospective study of eating disorder NOS compared with full eating disorder syndromes. *Int J Eat Disord.* 2009; 42(6):565-70.

Akiskal HS, Djenderedjian AH, Rosenthal RH, Khani MK. Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry.* 1977; 134: 1227-33.

Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P, Goodwin F. Switching from unipolar to bipolar II. *Arch Gen Psychiatry.* 1995; 52:114-23.

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

Akiskal HS. Special issue on circular insanity and beyond: Historic contributions of French psychiatry to contemporary concepts and research on bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006; 96:141-43.

American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders.* 1994. Fourth Edition. Washington, D.C. American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders.* Fourth Edition. Text Revision. 2000. Washington, D.C. American Psychiatric Association.

Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord.* 2003; 73(1-2):133-46.

Angst J, Gamma A. A new bipolar spectrum concept: a brief review. *Bipolar Disord.* 2002; 4 Suppl 1:11-4.

Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord.* 2001; 67:3-19.

Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar, and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1995; 146:5-16.

Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorders. *Biol Psychiatry.* 2000; 48:445-57.

Angst J. The course of affective disorders II: typology of bipolar manic-depressive illness. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1978; 226:65-73.

Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Gamma A, Young AH; BRIDGE Study Group. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68(8):791-8.

Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 1998; 50(2-3):143-51.

Baldassano CF. Illness course, comorbidity, gender, and suicidality in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67 Suppl 11:8-11.

Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R; VA Cooperative Study #430 Team. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2005; 85(3):301-15.

Bellodi L, Cavallini M, Bertelli D, Chiapparino D, Riboldi C, Smeraldi E. Morbidity risk for obsessive-compulsive spectrum disorders in first degree relatives of patients with eating disorders. *Am. J. Psychiatry.* 2001; 158:563-69.

Benazzi F, Akiskal HS. Refining the evaluation of bipolar II: beyond the strict SCID-CV guidelines for hypomania. *J Affect Disord.* 2003; 73(1-2):33-8.

Benazzi F. The continuum/spectrum concept of mood disorders: is mixed depression the basic link? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006; 256:512-15.

Bijl RV, Ravelli A. Current and residual functional disability associated with psychopathology: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Psychol Med.* 2000; 30:657-68.

Birmingham CL, Touyz S, Harbottle J. Are anorexia nervosa and bulimia nervosa separate disorders? Challenging the 'transdiagnostic' theory of eating disorders. *Eur Eat Disord Rev.* 2009; 17(1):2-13.

Bohn K, Doll HA, Cooper Z, O'Connor M, Palmer RL, Fairburn CG. The measurement of impairment due to eating disorder psychopathology. *Behav Res Ther.* 2008; 46(10):1105-10.

Braun D L, Sunday SR, Halmi K A. Psychiatric comorbidity in patients with eating disorders. *Psychol Med.* 1994; 24:859-67.

Brewerton TD, Lydiard B, Herzog D, Brotman A, O'Neil P, Ballenger J. Comorbidity of Axis I psychiatric disorders in bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56:77–80.

Brietzke E, Moreira CL, Toniolo RA, Lafer B. Clinical correlates of eating disorder comorbidity in women with bipolar disorder type I. *J Affect Disord*. 2011; 130(1-2):162-5.

Bulik CM, Klump KL, Thornton L, Kaplan AS, Devlin B, Fichter MM, Halmi KA, Strober M, Woodside D, Crow S, Mitchell JE, Rotondo A, Mauri M, Cassano GB, Keel PK, Berrettini WH, Kaye WH. Alcohol Use Disorder Comorbidity in Eating Disorders: A Multicenter Study. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65:1000–06.

Bulik CM, Sullivan PF, Carter FA, Joyse PR. Lifetime anxiety disorders in women with bulimia nervosa. *Compr Psychiatry*. 1996; 37:368–74.

Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Joyse PR. Eating disorders and antecedent anxiety disorders: a controlled study. *Acta Psychiatr. Scand*. 1997; 96:101–7.

Campos, R.N.; Campos, J.A.O.; Sanches, M. A evolução histórica dos conceitos de transtorno de humor e transtornos de personalidade: problemas no diagnóstico diferencial. *Rev Psiq Clin*. 2010; 37 (4): 162-6.

Canales JZ, Cordás TA, Fiquer JT, Cavalcante AF, Moreno RA. Posture and body image in individuals with major depressive disorder: a controlled study. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010; 32(4):375-80.

Casper RC. Behavioral activation and lack of concern, core symptoms of anorexia nervosa? *Int J Eat Disord*. 1998; 24(4):381-93.

Casper RC. The 'drive for activity' and "restlessness" in anorexia nervosa: potential pathways. *J Affect Disord.* 2006; 92(1):99-107.

Cavallini M, Bertelli S, Chiapparino D, Riboldi S, Bellodi L. Complex segregation analyses of obsessive–compulsive disorder in 141 families of eating disorder probands, with and without obsessive–compulsive disorder. *Am J Med Genet.* 2000; 96:384–91.

Cavallini MC, Riboldi C, Bellodi L. Genetic aspects of eating disorders and obsessive–compulsive disorder: genetic models. In *Eating Disorders and Obsessive–Compulsive Disorders: an Etiopathogenetic Link?* (Eds L. Bellodi, F. Brambilla). 1999. pp 27–40. Centro Scientifico Editore, Turin.

Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Am J Psychiatry.* 1995a; 152(2):280-2.

Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res.* 1995b; 59 (1-2):57-64.

Chengappa KN, Levine J, Gershon S, Kupfer DJ. Lifetime prevalence of substance or alcohol abuse and dependence among subjects with bipolar I and II disorders in a voluntary registry. *Bipolar Disord.* 2000; 2(3 Pt 1):191-5.

Claes L, Vandereycken W, Vertommen H. Impulsivity-related traits in eating disorder patients. *Pers Individ Dif.* 2005; 39:739–49.

Cochrane C, Malcolm R, Brewerton T. The role of weight control as a motivation for cocaine abuse. *Addict Behav.* 1998; 23:201– 7.

Conley A, Boardman JD. Weight overestimation as an indicator of disordered eating behaviors among young women in the United States. *Int J Eat Disord.* 2007; 40(5):441-5.

Cooper, P.J.; Taylor, M.J.; Cooper, Z. et al. The Development and Validation of the Body Shape Questionnaire. *Int J Eat Disord.* 1987; 6:485-94.

Cordás, T.A.; Castilho, S. Imagem Corporal nos Transtornos Alimentares - Instrumento de Avaliação : Body Shape Questionnaire. *Psiquatria Biológica.* 1994; 2:17-21.

Coryell W, Endicott J, Maser JD, Keller MB, Leon AC, Akiskal HS. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry.* 1995; 152: 385-90.

Cotrufo P, Barretta V, Monteleone P, Maj M. Full syndrome, partial syndrome and subclinical eating disorders: an epidemiological study of female students in Southern Italy. *Acta Psychiatr. Scand.* 1998; 98: 112–5.

Dancyger IF, Sunday SR, Eckert ED, Halmi KA. A comparative analysis of Minnesota Multiphasic Personality Inventory profiles of anorexia nervosa at hospital admission, discharge, and 10-year follow-up. *Compr Psychiatry.* 1997; 38(3):185-91.

Dansky BS, Brewerton TD, Kilpatrick DG. Comorbidity of bulimia nervosa and alcohol use disorders: results from the National Women's Study. *Int J Eat Disord.* 2000; 27(2):180-90.

De la Rie, SM, Noordenbos G, Donker, M, VanFurth EF. The patients view on quality of life and eating disorders. *Int J Eat disord.* 2007; 40:13–20.

Del Porto JA. Evolução do conceito e controvérsias atuais sobre o transtorno bipolar do humor. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004; 26(Supl III):3-6.

Del-bem, C.M.; Vilela, J.A.A.; Crippa, J.A.; Hallak, J.E.C.; Labate, C.M.; Zuardi, A.W. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM IV - Versão Clínica" traduzida para o português. *Rev. Bras. Psiq.* 2001; 23:156-9.

Dell'Osso, L.; Armani, A.; Rucci, P.; Frank, E.; Fagiolini, A.; Corretti, G.; Shear, M.K.; Grochocinski, V.J.; Maser, J.D.; Endicott, J.; Cassano, G.B. Measuring mood spectrum: comparison of interview (SCI-MOODS) and self-report (MOODS-SR) instruments. *Compr Psychiatry.* 2002; 43(1):69-73.

Demétrio FN. Classificações atuais. In: Moreno RA, Moreno DH. Da psicose maníaco-depressiva ao espectro bipolar (São Paulo): Segmento Farma Editores Ltda. p.85-114. 2005.

Dunkley DM, Masheb RM, Grilo CM. Childhood maltreatment, depressive symptoms, and body dissatisfaction in patients with binge eating disorder: the mediating role of self-criticism. *Int J Eat Disord.* 2010; 43(3):274-81.

Economidou D, Pelloux Y, Robbins TW, Dalley JW, Everitt BJ. High impulsivity predicts relapse to cocaine-seeking after punishment-induced abstinence. *Biol Psychiatry.* 2009; 65(10):851-6.

Egeland JA, Hostetter AM. Amish Study, I: Affective disorders among the Amish, 1976-1980. *Am J Psychiatry.* 1983; 140(1):56-61.

Elgie R, Morselli PL. Social functioning in bipolar patients: the perception and perspective of patients, relatives and advocacy organizations - a review. *Bipolar Disord.* 2007; 9(1-2):144-57.

Fairburn CG, Bohn K. Eating disorder NOS (EDNOS): an example of the troublesome "not otherwise specified" (NOS) category in DSM-IV. *Behav Res Ther.* 2005; 43(6):691-701.

Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. *Lancet.* 2003; 361:407–16.

Falk J.R., Halmi K. Amenorrhea in anorexia nervosa: examination of the critical body weight hypothesis. *Biol. Psychiatry.* 1982; 17:799–806.

Farrell C, Lee M, Shafran R. Assessment of body size estimation: A review. *Eur Eat Disorders.* 2005; 13:75–88

Favaro A, Santonastaso P, 1997. Suicidality in eating disorders: clinical and psychological correlates. *Acta Psychiatr. Scand.* 1997; 95:508–14.

Favaro A, Zanetti T, Tenconi E, Degortes D, Ronzan A, Veronese A, Santonastaso P. The relationship between temperament and impulsive behaviors in eating disordered subjects. *Eat Disord.* 2005; 13:61–70.

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

Fernández-Aranda F, Jiménez-Murcia S, Alvarez-Moya EM, Granero R, Vallejo J, Bulik CM. Impulse control disorders in eating disorders: clinical and therapeutic implications. *Compr Psychiatry.* 2006; 47(6):482-8.

Fichter MM, Quadflieg N, Hedlund S. Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2006; 39(2):87-100.

First, M.B.; Spitzer, R.L.; Williams, J.B.W.; Gibbon, M. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). APA Press, Washington, DC, USA, 1997.

Fogarty F, Russell JM, Newman SC, Bland RC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. *Mania. Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994; 376:16-23.

Fornari V, Kaplan M, Sandberg D. Depressive and anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* 1982; 12:21-9.

Frank E, Cyranowski JM, Rucci P, Shear MK, Fagiolini A, Thase ME, Cassano GB, Grochocinski VJ, Kostelnik B, Kupfer DJ. Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59(10):905-11.

Franko DL, Keel PK, Dorer DJ, Blais MA, Delinsky SS, Eddy KT, Charat V, Renn R, Herzog DB. What predicts suicide attempts in women with eating disorders? *Psychol Med.* 2004; 34:843-53.

Franko DL, Keel PK. Suicidality in eating disorders: occurrence, correlates, and clinical implications. *Clin Psychol Rev* 2006; 26:769-82.

Freeman HL. Historical and nosological aspects of dysthymia. *Acta Psychiatr Scand.* 1994; 89 (suppl 383):7-11.

Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K, Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Pollio C, Grunze H, Walden J, Post RM. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2003; 160(5):883-9.

Gadalla T, Piran N. Co-occurrence of eating disorders and alcohol use disorders in women: a meta analysis. *Arch Womens Ment Health.* 2007; 10(4):133-40.

Galdston R. Mind over matter: Observations on 50 patients hospitalized with anorexia nervosa. *Journal of American Academy of Child Psychiatry*. 1974; 13:246–63.

Garfinkel P.E., Kennedy S.H., Kaplan A.S. Views on classification and diagnosis of eating disorders. *Can. J. Psychiatry*. 1995; 40:445–56.

Gavin AR, Simon GE, Ludman EJ. The association between obesity, depression, and educational attainment in women: the mediating role of body image dissatisfaction. *J Psychosom Res*. 2010; 69(6):573-81.

Gazalle FK, Andreazza AC, Cereser KM, Hallal PC, Santin A, Kapczinski F. Clinical impact of late diagnosis of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2005; 86:313–6.

Gazalle FK, Hallal PC, Andreazza AC, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Weyne F, da Costa SC, Santin A, Kapczinski F. Manic symptoms and quality of life in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2007; 153(1):33-8.

Gershon E., Schreiber J., Hamovit J., Dibble E.D., Kaye W., Numberger J.I., Jr., Andersen A.E., Ebert M. Clinical findings in patients with anorexia nervosa and affected illnesses in their relatives. *Am J Psychiatry*. 1984; 149:1419–22.

Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry*. 2002; 47(2):125-34.

Godart NT, Perdereau F, Rein Z, Berthoz S, Wallier J, Jemmet P, Flament MF Comorbidity studies of eating disorders and mood disorders. Critical review of the literature. *J Affect Disord*. 2007; 97(1-3):37-49.

Goodwin RD, Hoven CW. Bipolar-panic comorbidity in the general population: prevalence and associated morbidity. *J Affect Disord.* 2002; 70(1):27-33.

Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007

Gorenstein, C.; Andrade, L.; Moreno, R.A.; Bernik, M.A.; Nicastrí, S.; Cordás, T.A.; Camargo, A.P. Escala de auto-avaliação de adequação social : validação da versão em língua portuguesa. In: Gorenstein, C.; Andrade, L.H.S.G.; Zuardi, A.W. Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. São Paulo: Lemos; 2000. p.401-14.

Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Huang B. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66(10):1205-15.

Halbreich U, Backstrom T, Eriksson E, O'brien S, Calil H, Ceskova E, Dennerstein L, Douki S, Freeman E, Genazzani A, Heuser I, Kadri N, Rapkin A, Steiner M, Wittchen HU, Yonkers K. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23(3):123-30.

Halmi KA, Eckert E, Marchi P, Sampugnaro V, Apple R, Cohen J. Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1991; 48:712-8.

Halmi KA. Classification, Diagnosis and Comorbidity in Eating Disorders: A Review. In: Maj M, Halmi K, López-Ibor JJ, Sartorius N. *Eating Disorders. WPA series, evidence and experience in psychiatry; v. 6.* West Sussex. John Wiley & Sons Ltd. 2003

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23:56-62.

Hay P., Fairburn C. The validity of the DSM-IV scheme for classifying bulimic eating disorders. *Int. J. Eat. Disord*. 1998; 23:7-15.

Hay PJ, Mond J. How to 'count the cost' and measure burden? A review of health related quality of life in people with eating disorders. *J Ment Health*. 2005; 14:539-52.

Heatherton TF, Baumeister RF. Binge eating as escape from self-awareness. *Psychol Bull*. 1991; 110:86-108.

Herzog DB, Franko DL, Dorer DJ, Keel PK, Jackson S, Manzo MP. Drug abuse in women with eating disorders. *Int J Eating Disord*. 2006; 39:364-8.

Higginson IJ, Carr AJ. Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ*. 2001; 322:1297-1300.

Holderness CC, Brooks-Gunn J, Warren MP. Co-morbidity of eating disorders and substance abuse review of the literature. *Int J Eating Disord*. 1994; 16:1-34.

Holmes MK, Bearden CE, Barguil M, Fonseca M, Monkul ES, Nery FG, Soares JC, Mintz J, Glahn DC. Conceptualizing impulsivity and risk taking in bipolar disorder: importance of history of alcohol abuse. *Bipolar Disord*. 2009; 11:33-40.

Hua LL, Wilens TE, Martelon M, Wong P, Wozniak J, Biederman J. Psychosocial functioning, familiarity, and psychiatric comorbidity in bipolar youth with and without psychotic features. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(3):397-405.

Hudson J, Pope HG, Jr, Jonas J, Yurgelun-Todd D. Phenomenologic relationship of eating disorders to major affective disorder. *Psychiatry Res.* 1983; 9:345–54.

Hudson JI, Hiripi E, Pope HG Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry.* 2007; 61(3):348-58.

Hudson JI, Pope HG, Yurgelun-Todd D, Jonas J, Frankenburg FR. A controlled study of lifetime prevalence of affective and other psychiatric disorders in bulimic outpatients. *Am. J. Psychiatry.* 1987; 144:1283–7.

Jones A, Evans M, Bamford B, Ford H. Exploring quality of life for eating-disordered patients. *Eur Eat Disord Rev.* 2008; 16(4):276-86.

Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord.* 2003; 73(1-2):123-31.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60:261-9.

Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Coryell W, Leon AC, Maser J, Solomon DA. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65:386-94.

Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry.* 1998; 155:646-52.

Keery H, van den Berg P, Thompson JK. An evaluation of the tripartite influence model of body dissatisfaction and eating disturbance with adolescent girls. *Body Image*. 2004; 1:237–51.

Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA* 1986; 255:3138-42.

Keller, M.B., Lavori, P.W., Coryell, W., Edincott, J., Mueller, T.I. Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis*. 1993; 181:238-45.

Kennedy SH, Kaplan AS, Garfinkel PE, Rockert W, Toner B, Abbey SE. Depression in anorexia nervosa and bulimia nervosa: discriminating depressive symptoms and episodes. *J. Psychosom. Res*. 1994; 38:773–81.

Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A, Bulik CM, Kaprio J, Rissanen A. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(8):1259-65.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51(1):8-19.

Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*. 1997; 27(5):1079-89.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(6):593-602

Klump KL, Bulik CM, Kaye WH, Treasure J, Tyson E. Academy for eating disorders position paper: eating disorders are serious mental illnesses. *Int J Eat Disord.* 2009; 42(2):97-103.

Lacey JH. Self-damaging and addictive behaviour in bulimia nervosa. A catchment area study. *Br J Psychiatry.* 1993; 163:190.

Laessle RG, Kittl S, Fichter M, Wittchen HU, Pirke KM. Major affective disorder in anorexia nervosa and bulimia: A descriptive diagnostic study. *Br J Psychiatry.* 1987; 151:785–90.

Lasègue, E. (1873). De l'anorexie hystérique. [About hysterical anorexia] *Archives Générales de Médecine*, 1, 385–403.

Lee JD, Delbanco B, Wu E, Gourevitch MN. Substance use prevalence and screening instrument comparisons in urban primary care. *Subst Abus.* 2011; 32(3):128-34.

Lee WE, Wadsworth ME, Hotopf M. The protective role of trait anxiety: A longitudinal cohort study. *Psychol Med.* 2006; 36(3):345–51.

Lewinsohn PM, Striegel-Moore RH, Seeley JR. Epidemiology and natural course of eating disorders in young women from adolescence to young adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000; 39(10):1284-92.

Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG, Merikangas KR, Plotnicov K, Pollice C, Rao R, Strober M, Bulik CM, Nagy L. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Arch Gen Psychiatry.* 1998; 55(7):603-10.

Lucas AR, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. 50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn: a population-based study. *Am J Psychiatry* 1991; 148:917–922.

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

Maina, G.; Albert, U.; Bellodi, L.; Colombo, C.; Faravelli, C.; Monteleone, P.; Bogetto, F.; Cassano, G.B.; Maj, M. Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(2):207-12.

Mantere O, Isometsä E, Ketokivi M, Kiviruusu O, Suominen K, Valtonen HM, Arvilommi P, Leppämäki S. A prospective latent analyses study of psychiatric comorbidity of DSM-IV bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord*. 2010; 12(3):271-84.

Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord*. 2001; 67:229-40.

Martin C.K., Williamson D.A., Thaw T.M. Criterion validity of the multiaxial assessment of eating disorders symptoms. *Int. J. Eat. Disord*. 2000; 28:303–10.

Maser JD, Akiskal HS, Schettler P, Scheftner W, Mueller T, Endicott J, Solomon D, Clayton P. Can temperament identify affectively ill patients who engage in lethal or near-lethal suicidal behavior? A 14-year prospective study. *Suicide Life Threat Behav*. 2002; 32(1):10-32.

McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka RW, Leverich GS, Rochussen JR, Rush AJ, Post RM. Axis I

psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(3):420-6.

McElroy SL, Kotwal R, Keck PE Jr, Akiskal HS. Comorbidity of bipolar and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations? *J Affect Disord*. 2005; 86(2-3):107-27.

McIntyre RS, Muzina DJ, Kemp DE, Blank D, Woldeyohannes HO, Lofchy J, Soczynska JK, Banik S, Konarski JZ. Bipolar disorder and suicide: research synthesis and clinical translation. *Curr. Psychiatry Rep*. 2008; 10:66–72.

Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64(5):543-52

Michaelis BH, Goldberg JF, Singer TM, Garno JL, Ernst CL, Davi GP. Characteristics of first suicide attempts in single versus multiple suicide attempters with bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2003; 44(1):15-20.

Miller E, Joseph S, Tudway J. Assessing the component structure of four self-report measures of impulsivity. *Pers Individ Dif*. 2004; 37:349–58.

Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(11):1783-93.

Mond J, Rodgers B, Hay P, Korten A, Owen C, Beumont P. Disability associated with community cases of commonly occurring eating disorders. *Aust N Z J Public Health*. 2004; 28:246-51.

Morgan HG, Russell GFM. Value of family background in clinical features as prediction of long term outcome in anorexia nervosa. *Psychol Med.* 1975; 5: 355–371.

Najt P, Perez J, Sanches M, Peluso MA, Glahn D, Soares JC. Impulsivity and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007; (5):313-20.

Narrow WE, Rae DS, Robins LN, Regier DA. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59(2):115-23.

Neumark-Sztainer D, Paxton SJ, Hannan PJ, Haines J, Story M. Does body satisfaction matter? Five-year longitudinal associations between body satisfaction and health behaviors in adolescent females and males. *J Adolesc Health.* 2006; 39(2):244-51.

Nigg JT. On inhibition / disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychol Bull.* 2000; 126:220–46.

Olfson M, Guardino M, Struening E, Schneier FR, Hellman F, Klein DF. Barriers to the treatment of social anxiety. *Am J Psychiatry.* 2000; 157(4):521-7.

Organização Mundial de Saúde (OMS). *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas.* Tradução de Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.

Orley J, Saxena S, Herman H. Quality of life and mental illness. Reflections from the perspective of the WHOQOL. *Br J Psychiatry.* 1998; 172:291–93.

Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington NA, Frank E, Nierenberg AA, Marangell LB, Sagduyu K, Weiss RD,

Miyahara S, Thas ME, Sachs GS, Pollack MH; STEP-BD Investigators. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry*. 2006; 189:20-5.

Palmer H, Jones M. Anorexia nervosa as a manifestation of compulsion neurosis: A study of psychogenic factors. *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1939; 41:856-60.

Patton JH, Stanford MS, Barratt ES: Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol*. 1995; 51:768-74.

Paykel ES, Weissmann MM. Social Adjustment and depression: a longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 1973; 28:659-63.

Peluso MA, Hatch JP, Glahn DC, Monkul ES, Sanches M, Najt P, Bowden CL, Barratt ES, Soares JC . Trait impulsivity in patients with mood disorders. *J Affect Disord*. 2007; 100:227-31.

Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, Reilly-Harrington NA, Nierenberg AA, Sachs GS, Thase ME. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2006; 163(2):217-24.

Phelps J, Angst J, Katzow J, Sadler J. Validity and utility of bipolar spectrum models. *Bipolar Disord*. 2008; 10(1 Pt 2):179-93.

Pinal Fernández B, Pérez Bravo A. Impulsivity: historical and conceptual review. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003; 31(4):220-30.

Pinzon V, Nogueira FC. Epidemiologia, curso e evolução dos transtornos alimentares. *Rev Psiq Clin.* 2004; 31(4):158-60.

Pirke K.M, Fichter M., Lund R., Doerr P. Twenty-four hours sleep-wake pattern of plasma LH in patients with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol.* 1979; 92:193-204.

Pisetsky EM, Chao YM, Dierker LC, May AM, Striegel-Moore RH. Disordered eating and substance use in high-school students: results from the Youth Risk Behavior Surveillance System. *Int J Eat Disord.* 2008; 41(5):464-70.

Potter BK, Pederson LL, Chan SS, Aubut JA, Koval JJ. Does a relationship exist between body weight, concerns about weight, and smoking among adolescents? An integration of the literature with an emphasis on gender. *Nicotine Tob Res.* 2004; 6(3):397-425.

Pull CB, Aguayo GA. Assessment of body-image perception and attitudes in obesity. *Curr Opin Psychiatry.* 2011; 24(1):41-8.

Ratzke R, Moreno DH, Gorenstein C, Moreno RA Validity and reliability of the Structured Clinical Interview for Mood Spectrum: Brazilian version (SCIMOODS-VB). *Rev Bras Psiquiatr.* 2011; 33(1):64-7.

Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* 1990; 264(19):2511-8

Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, Eaton WW, Locke BZ. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry.* 1984; 41(10):934-41.

Robb JC, Young LT, Cooke RG, Joffe RT. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *J Affect Disord.* 1998; 49:189–93.

Root TL, Pisetsky EM, Thornton L, Lichtenstein P, Pedersen NL, Bulik CM. Patterns of co-morbidity of eating disorders and substance use in Swedish females. *Psychol Med.* 2010; 40(1):105-15.

Rosval L, Steiger H, Bruce K, Israël M, Richardson J, Aubut M. Impulsivity in women with eating disorders: problem of response inhibition, planning, or attention? *Int J Eat Disord.* 2006; 39(7):590-3.

Russell G.F.M. Anorexia nervosa: its identity as an illness and its treatment. In *Modern Trends in Psychological Medicine* (Ed. J.H. Price). 1970. pp. 131–164. Butterworths, London.

Russell G.F.M. Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. *Psychol. Med.* 1979; 9:429–48.

Sadock BJ, Sadock VA. *Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica.* 9ª edição. (Porto Alegre): Artmed. 2007.

Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom.* 2009; 78(5):285-97.

Schneider N, Frieler K, Pfeiffer E, Lehmkuhl U, Salbach-Andrae H. Comparison of body size estimation in adolescents with different types of eating disorders. *Eur Eat Disord Rev.* 2009; 17(6):468-75.

Shaffer HJ, Eber GB. Temporal progression of cocaine dependence symptoms in the US National Comorbidity Survey. *Addiction* 2002; 97:543–54.

- Shisslak CM, Crago M, Estes L. The spectrum of eating disorders. *Int. J. Eat. Disord.* 1995; 18:209–19.
- Shorter, E. *A historical dictionary of psychiatry.* 2005. New York. Oxford University Press.
- Sims A. *Symptoms in the mind: An introduction to descriptive psychopathology.* 2003. Third Edition. Edinburgh: Saunders.
- Sierra P, Livianos L, Rojo L. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipol Disord.* 2005; 7:159–65.
- Slama F, Bellivier F, Henry C, Rousseva A, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. Bipolar patients with suicidal behavior: Toward the identification of a clinical subgroup. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(8):1035–39.
- Soares, O. T.; Moreno, D.H.; Moura, E.C.; Angst, J.; Moreno, R.A. Reliability and validity of a Brazilian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) compared to Mood Disorder Questionnaire (MDQ). *Rev Bras Psiq.* 2010; 32(4): 416-23.
- Spindler A, Milos G. Links between eating disorder symptom severity and psychiatric comorbidity. *Eat Behav.* 2007; 8(3):364-73.
- Spitzer R.L., Yanofski S., Wadden T., Wing R., Marcus M., Stunkard A., Devlin M., Mitchell J., Hasin D., Horne R.L. Binge eating disorder: its further validation in a multisite study. *Int. J. Eat. Disord.* 1993; 13:137–53.
- Steiger H, Lehoux PM, Gauvin L. Impulsivity, dietary control and urge to binge in bulimic syndromes. *Int J Eat Disord.* 1999; 26 (3): 261-74.

Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck PE Jr, Arnold LM, Amicone J. Effects of co-occurring alcohol abuse on the course of bipolar disorder following a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(8):851-8

Strakowski SM, Fleck DE, DelBello MP, Adler CM, Shear PK, McElroy SL, Keck PE Jr, Moss Q, Cerullo MA, Kotwal R, Arndt S. Characterizing impulsivity in mania. *Bipolar Disord*. 2009; 11(1):41-51.

Striegel-Moore RH, Fairburn CG, Wilfley DE, Pike KM, Dohm F-A, Kraemer HC. Toward an understanding of risk factors for bingeeating disorder in black and white women: A community-based case-control study. *Psychol Med*. 2005; 35:907-17.

Strober M. The relation of personality characteristics to body image disturbances in juvenile anorexia nervosa: a multivariate analysis. *Psychosom Med*. 1981; 43(4):323-30.

Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Steinberg JL, Moeller FG. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(9):1680-87.

Swann AC, Gerard Moeller F, Steinberg JL, Schneider L, Barratt ES, Dougherty DM. Manic symptoms and impulsivity during bipolar depressive episodes. *Bipolar Disord*. 2007; 9(3):206-12.

Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord*. 2004; 6(3):204-12.

Swann AC, Pazzaglia P, Nicholls A, Dougherty DM, Moeller FG. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2003; 73(1-2):105-11.

Taylor CT, Hirshfeld-Becker DR, Ostacher MJ, Chow CW, LeBeau RT, Pollack MH, Nierenberg AA, Simon NM. Anxiety is associated with impulsivity in bipolar disorder. *J Anxiety Disord.* 2008; 22(5):868-76.

Tiggemann M. Body image across the adult life span: stability and change. *Body Image.* 2004; 1(1):29-41.

Tirico PP, Stefano SC, Blay SL. Validity studies of quality of life instruments for eating disorders: systematic review of the literature. *J Nerv Ment Dis.* 2010; 198(12):854-9.

Tobin D.L., Griffing A., Griffing S. An examination of subtype criteria for bulimia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* 1997; 22:179–86.

Tohen M, Zarate CA Jr, Hennen J, Khalsa H-MK, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, Salvatore P, Baldessarini RJ: The McLeanHarvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003; 160:2099–107

Toner BB, Garfinkel PE, Garner DM. Affective and anxiety disorders in the long-term follow-up of anorexia nervosa. *Int. J. Psychiatry Med.* 1988; 18:357–60.

Van Son GE, van Hoeken D, Bartelds AI, Van Furth EF, Hoek HW: Time trends in the incidence of eating disorders: a primary care study in the Netherlands. *Int J Eat Disord.* 2006; 39:565–569.

Vilela, J.A.A.; Crippa, J.A.S.; Del-Ben, C.M.; Loureiro, S.R. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38(9):1429-39.

von Diemen L, Szobot CM, Kessler F, Pechansky F. Adaptation and construct validation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS 11) to Brazilian Portuguese for use in adolescents. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007; 29(2):153-6.

von Zerssen D, Akiskal HS. Personality factors in affective disorders: historical developments and current issues with special reference to the concepts of temperament and character. *J Affect Disord.* 1998; 51:1-5.

Wade TD, Crosby RD, Martin NG. Use of latent profile analysis to identify eating disorder phenotypes in an adult Australian twin cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63(12):1377-84.

Waxman SE. A systematic review of impulsivity in eating disorders. *Eur Eat Disord Rev.* 2009; 17(6):408-25.

Weideman MW, Pryor T. Substance abuse among women with eating disorders. *Int J Eat Disord.* 1996; 20(2):163-8.

Weiller E, Bisslerbe JC, Boyer P, Lepine JP, Lecrubier Y. Social phobia in general health care: an unrecognised undertreated disabling disorder. *Br J Psychiatry.* 1996; 168(2):169-74.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lépine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA.* 1996; 276(4):293-9.

Weissman MM, Myers JK. Affective disorders in a US urban community: the use of research diagnostic criteria in an epidemiological survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1978; 35(11):1304-11.

Whiteside SP, Lynam DR. The five factor model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Pers Individ Dif*. 2001; 30:669–89.

Whiteside SP, Lynam DR. Understanding the role of impulsivity and externalizing psychopathology in alcohol abuse: application of the UPPS impulsive behavior scale. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2003; 11(3):210-7.

Whybrow PC. *A mood apart: Depression, Mania and other Afflictions of the Self*. New York: basic books. 1997.

Wiederman MW, Pryor T. The relationship between substance use and clinical characteristics among adolescent girls with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *J Child Adolesc Subst Abuse* 1997; 6:39–47.

Wildes JE, Marcus MD, Gaskill JA, Ringham R. Depressive and manic-hypomanic spectrum psychopathology in patients with anorexia nervosa.. *Compr Psychiatry*. 2007a; 48(6):413-18.

Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A. Eating disorders and illness burden in patients with bipolar spectrum disorders. *Compr Psychiatry*. 2007b; 48(6):516-21.

Wilfley DE, Bishop ME, Wilson GT, Agras WS. Classification of eating disorders: toward DSM-V. *Int J Eat Disord*. 2007; 40 Suppl:S123-9.

Willians, J.B. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45(8):742-47.

Wittchen HU, Muhlig S, Pezawas L. Natural course and burden of bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003; 6(2):145-54

Young, R.C.; Biggs, J.T.; Ziegler, V.E.; Meyer, D.A. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978; 133:429-35.

Zarate Jr CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q*. 2000; 71:309–29.

Zimmerman, M.; Posternak, M.A.; Chelminski, I. Derivation of a definition on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *J Psychiatr Res*. 2004; 38(6):577-82.

Zinbarg RE, Barlow DH. Structure of anxiety and the anxiety disorders: a hierarchical model. *J Abnorm Psychol*. 1996; 105(2):181-93.