

RODRIGO DA SILVA DIAS

Estudo comparativo do fenótipo clínico de mulheres com transtorno afetivo bipolar em fase reprodutiva da vida com e sem piora pré-menstrual do humor

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

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Beny Lafer

SAO PAULO

2010

DEDICATÓRIA

Sucy (*in memoriam*) e Guilherme, pelo incentivo e apoio.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Beny Lafer, orientador, pela oportunidade de colaborar com o grupo do Bipolar Clinic and Research Program do Massachusetts General Hospital –Harvard School – Boston e sua orientação objetiva em todo processo do doutoramento.

Ao Dr. Gary S Sachs, pesquisador principal do Systematic Treatment Enhancement Study for Bipolar Disorder (STEP-BD) e co-coordenador do Bipolar Clinic and Research Program do Massachusetts General Hospital – Harvard School – Boston, Estados Unidos da América, pela recepção durante o período de estágio, autorização de utilização dos dados, apoio e co-orientação durante a elaboração e execução deste estudo.

Ao Dr. Andrew A Nierenberg, do Bipolar Clinic and Research Program do Massachusetts General Hospital – Harvard Medical School – Boston, Estados Unidos da América, pela recepção durante o período de estágio, pelo incentivo, apoio e co-orientação durante a elaboração e execução deste estudo.

À Dra. Hadine Joffe, do Perinatal and Reproductive Psychiatry Clinical Research Program do Massachusetts General Hospital – Harvard Medical School – Boston, Estados Unidos da América, pelo incentivo, apoio e tempo para co-orientação durante a elaboração e execução deste estudo.

Aos estatísticos Jonny Arraes, Patricia L Vianna e Tiago Mendonça pela orientação durante todo o processo de análises dos dados.

A Tais Albuquerque pela colaboração com a documentação deste doutorado.

Aos colegas Renata Krelling, Marcia Britto de Macedo Soares e do Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN), do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e incentivo durante todo o processo de doutoramento.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de Doutorado.

À família Thompson Motta pelo apoio ao Programa de Transtorno Bipolar do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, dando condições para o desenvolvimento de pesquisas na área.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Ilustrações

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1	TAB: história, epidemiologia, relevância clínica e fatores preditivos de evolução.....	6
2.2	TAB e gênero.....	12
2.3	Sintomas pré-menstruais: histórico, evolução dos conceitos e associação com TAB	20
2.4	TAB e o ciclo menstrual.....	28
3	OBJETIVOS	33
3.1	Objetivo 1.....	34
3.2	Objetivo 2.....	34
4	HIPÓTESES.....	35
4.1	Hipótese 1.....	36
4.2	Hipótese 2.....	36
5	MÉTODOS	37
5.1	Casuística.....	38
5.2	Processo de autorização de uso dos dados	38
5.3	Critérios de inclusão e exclusão	39
5.3.1	Critérios de inclusão	39
5.3.2	Critérios de exclusão	40
5.4	Instrumentos de avaliação clínica.....	40
5.4.1	<i>Mini Internacional Neuropsychiatric Interview - Plus Version 5.0 (MINI)</i> (Sheehan et al., 1998)	40

5.4.2	<i>Affective Disorder Evaluation</i> (ADE) - Anexo 1 (Sachs et al., 2003)	41
5.4.3	<i>Menstrual History Questionnaire</i> (MHQ) - Anexo 2	41
5.4.4	<i>Clinical Monitoring Form</i> (CMF) - Anexo 3 (Sachs et al., 2002)	42
5.5	Definições e grupos utilizados	43
5.5.1	Exacerbação pré-menstrual.....	44
5.5.2	Grupos de estado clínico	44
5.5.3	Definição para recaída e recaída expandida utilizadas na avaliação longitudinal	45
5.5.4	Grupos de tratamento farmacológico	45
5.6	Análise dos dados	46
5.6.1	Variáveis analisadas.....	46
5.6.2	Metodologia estatística	47
5.6.2.1	Hipótese 1	47
5.6.2.2	Hipótese 2.....	48
5.6.2.3	Análises <i>post hoc</i>	48
5.7	Procedimentos.....	49
5.7.1	Consentimento informado.....	49
5.7.2	Seleção das participantes.....	50
5.7.3	Seguimento	51
6	RESULTADOS	52
6.1	Dados sociodemográficos (Tabela 2)	53
6.2	Características psiquiátricas de entrada: estado clínico, comorbidade psiquiátrica e uso de medicamentos (Tabelas 3 e 4).....	54
6.3	Características de vida reprodutiva e sintomas relacionados (Tabela 5).....	56
6.4	Sintomas pré-menstruais.....	58
6.5	Avaliação prospectiva	59
6.5.1	Grupo de seguimento	59
6.5.2	Número de episódios (Figura 3)	60
6.5.3	Tempo e tipo de recaída entre as participantes eutímicas na entrada do estudo (Figura 4A e 4B)	61
6.5.4	Avaliação do risco de recaída expandida	64
6.6	Análises <i>post hoc</i>	67
6.6.1	Prevalência da EPM e medicação utilizada.....	67

6.6.2	Avaliação de fatores de risco para EPM.....	68
6.6.3	Avaliação dos escores de depressão e elevação durante o primeiro ano de seguimento	70
7	DISCUSSÃO	72
7.1	Prevalência da EPM	74
7.2	Hipótese 1.....	78
7.2.1	O grupo EPM apresentaria um quadro clínico com maior número de comorbidades psiquiátricas	78
7.2.2	O grupo EPM apresentaria maior número de episódios de humor no ano anterior	80
7.2.3	O grupo EPM apresentaria menor proporção de eutimia no momento da inclusão no estudo quando comparado com o grupo SEPM	83
7.3	Hipótese 2.....	84
7.3.1	Participantes do grupo EPM que estavam eutímicas na entrada do estudo apresentariam menor tempo em eutimia (tempo até a recaída) até apresentarem um episódio clínico, segundo o DSM-IV, e tempo até uma recaída subsindrômica quando comparadas com mulheres do grupo SEPM	84
7.4	Limitações.....	87
7.5	Originalidade do estudo.....	89
8	CONCLUSÃO.....	90
9	ANEXOS	92
10.1	Anexo 1 - Affective Disorder Evaluation (ADE)	93
10.2	Anexo 2 - Menstrual History Questionnaire (MHQ)	107
10.3	Anexo 3 - Clinical Monitoring Form (CMF)	110
10	REFERÊNCIAS.....	111

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADE	<i>Affective Disorder Evaluation</i>
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
AP2G	Segunda geração de antipsicóticos (olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, ziprazidona)
BDNF	fator cerebral neurotrófico, <i>brain derived neutrophic factor</i>
CH	Contraceptivos hormonais
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição
CID-9	Classificação Internacional de Doenças - nona edição
CIDI	<i>Composite International Diagnostic Interview</i>
CMF	<i>Clinical Monitoring Form</i>
CMI	Ciclo menstrual irregular
COMB	Comorbidade psiquiátrica
CR	Ciclagem Rápida
d.p.	Desvio padrão
DRSP	<i>Daily Record of Severity of Problems-Short Form</i>
DSM-III-R	<i>Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – Third Edition Revised</i>
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – Fourth Edition</i>

DSM-IV-R	<i>Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – Fourth Edition Revised</i>
ECA	<i>Epidemiologic Catchment Area Study</i>
EH	Estabilizadores de humor e anticonvulsivantes (lítio, valproato, carbamazepina, oxcarbazepina, a gabapentina)
EH+AP2G	Estabilizadores de humor e anticonvulsivantes (lítio, valproato, carbamazepina, oxcarbazepina, a gabapentina) mais antipsicóticos de segunda geração (olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, ziprazidona)
EPM	Exacerbação pré-menstrual do humor
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IIQ	Intervalo Interquartil
ISBD	<i>International Society for Bipolar Disorder</i>
ISRS+ISRNS	Antidepressivos inibidores seletivos da recaptura da serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina e citalopram) e com duplo mecanismo de inibição de recaída, noradrenalina e serotonina (venlafaxina)
M/H	Mulheres/Homens
MHQ	<i>Menstrual History Questionnaire</i>
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview - Plus Version 5.0</i>
NCS	<i>National Comorbidity Survey</i>
NERSAC	<i>National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde

R R	<i>Project for Statistical computing</i>
RC	Razão de chances – <i>Odds Ratio</i>
RR	Razão de Risco – <i>Hazard Ratio</i>
SCID	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV</i>
SEPM	Sem exacerbação pré-menstrual
SPM	Síndrome pré-menstrual
SPMH	Sintomas pré-menstruais do humor
SPSS v.14.0.	<i>Statistical Package for the Social Sciences version 14.0</i>
STEP-BD	<i>Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder Study</i>
TAB	Transtorno Afetivo Bipolar
TAB I	Transtorno Afetivo Bipolar - tipo I
TAB II	Transtorno Afetivo Bipolar - tipo II
TAB SOE	Transtorno Afetivo Bipolar Sem Outra Especificação
TD	Transtorno Depressivo
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TDPM	Transtorno Disfórico Pré-Menstrual
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-Traumático

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1-	Prevalência de episódios do humor (depressão, estado misto e mania) ao longo da vida de acordo com o gênero segundo Kraepelin.....	14
FIGURA 2 -	Procedimento de seleção das pacientes	51
FIGURA 3 -	Distribuição das categorias (%) de episódios nos grupos EPM e SEPM no ano anterior e no ano observado	61
FIGURA 4A -	Análise de sobrevivência para recaída dos grupos EPM e SEPM.....	63
FIGURA 4B -	Análise de sobrevivência para recaída expandida dos grupos EPM e SEPM.....	64
FIGURA 5A -	Razão de risco e intervalo de confiança de 95% do modelo de regressão de Cox para o tempo para recaída expandida das mulheres em eutimia no início do seguimento, sem o número de episódios do ano anterior como covariável.....	66
FIGURA 5B -	Razão de risco e intervalo de confiança de 95% do modelo de regressão de Cox para o tempo para recaída expandida das mulheres em eutimia no início do seguimento, incluindo o número de episódios do ano anterior como covariável.....	67
FIGURA 6A -	Evolução dos escores de sintomas de depressão durante o período de seguimento	71
FIGURA 6B -	Evolução dos escores de sintomas de elevação do humor durante o período de seguimento	71

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios operacionais para o Diagnóstico do Transtorno Disfórico Pré-menstrual segundo o <i>Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders</i> - Quarta Edição Revisada (DSM IV-R,1994)	23
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Critérios para definição dos estados clínicos do humor utilizados no STEP-BD e aplicados no ADE e CMF	43
TABELA 2 - Comparação dos dados sociodemográficos entre os grupos EPM e SEPM na entrada do STEP-BD	53
TABELA 3 - Comparação entre os grupos EPM e SEPM da classificação do TAB, estado clínico e número de episódios no último ano na entrada do STEP-BD	55
TABELA 4 - Comparação entre os grupos EPM e SEPM da prevalência de comorbidade psiquiátrica e medicação psiquiátrica em uso na entrada do STEP-BD	56
TABELA 5 – Características da vida reprodutiva e sintomas relacionados.	57
TABELA 6 – Prevalência, diferença, significância, razão de risco (IC95%) dos sintomas pré-menstruais entre o grupo EPM e SEPM (ordem crescente de diferença).....	59
TABELA 7 – Fatores de risco para a presença de EPM (regressão logística - método <i>stepwise</i>)	69

RESUMO

Dias RS. *Estudo comparativo do fenótipo clínico de mulheres com transtorno afetivo bipolar em fase reprodutiva da vida com e sem piora pré-menstrual do humor*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 125p.

O impacto da flutuação dos hormônios esteróides sobre o curso do Transtorno Afetivo Bipolar durante a vida reprodutiva das mulheres é pouco estudado. Encontramos ainda muitas lacunas no conhecimento quanto a sua apresentação clínica e as suas implicações na evolução do Transtorno Afetivo Bipolar, especialmente sua associação com a ciclagem rápida e o seu valor preditivo para recorrência. Métodos: Mulheres com Transtorno Afetivo Bipolar (tipos I, II ou sem outra especificação) participantes do *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*, com idade entre 16 e 40 anos, foram divididas em dois grupos: com e sem relato de exacerbação pré-menstrual do Transtorno Afetivo Bipolar na avaliação inicial do estudo. Estes grupos foram comparados em relação às características clínicas do Transtorno Afetivo Bipolar, de vida reprodutiva e tratamento na entrada do estudo. Longitudinalmente, foi comparado o tempo de recorrência entre as pacientes que iniciaram o estudo eutímicas utilizando análise de sobrevivência Kaplan Meier e a regressão de Cox. O número de episódios entre as pacientes que foram seguidas por um período de um ano também foi comparado. Resultados: Das 706 mulheres que completaram o questionário, 490 (69,4%) relataram exacerbação pré-menstrual. Na entrada do estudo, quando comparadas ao grupo sem exacerbação pré-menstrual, as mulheres com exacerbação pré-menstrual encontravam-se mais deprimidas, apresentavam mais comorbidades psiquiátricas, sintomas do humor com uso de contraceptivos hormonais, ciclos menstruais irregulares, e estavam recebendo menos tratamento farmacológico. Mulheres com exacerbação pré-menstrual também relataram mais episódios de humor durante o ano anterior e eram mais susceptíveis de apresentar ciclagem rápida neste mesmo período. Na avaliação prospectiva, entre as mulheres que iniciaram o estudo eutímicas (exacerbação pré-menstrual n = 66, sem exacerbação pré-menstrual n = 63), o grupo com exacerbação pré-menstrual teve um tempo de recaída mais rápido ao se incluir estados subsindrômicos associados a recaídas em mania, depressão ou estado misto. O tempo médio de recidiva de 50% da amostra foi de 4,5 meses para as mulheres com a exacerbação pré-menstrual, em comparação com 8,5 meses para as do grupo sem exacerbação pré-menstrual (p = 0,02). A exacerbação pré-menstrual também foi um fator significativamente associado a maior gravidade dos sintomas depressivos e de elevação do humor entre as mulheres com um ano de seguimento. Conclusões: As mulheres com Transtorno Afetivo Bipolar que relataram exacerbação pré-menstrual apresentaram uma maior comorbidade psiquiátrica, maior número de episódios do humor no ano anterior e ciclagem rápida. A avaliação prospectiva mostrou uma taxa de recorrência maior, mais estados subsindrômicos e maior número de episódios, mas não ciclagem rápida, nas

mulheres do grupo exacerbação pré-menstrual. Nossos resultados sugerem que a exacerbação pré-menstrual pode ser considerada um marcador clínico preditor de um fenótipo clínico mais complexo e associado a uma pior evolução da doença em mulheres em idade reprodutiva com Transtorno Afetivo Bipolar.

SUMMARY

Dias RS. *A comparative study of the clinical phenotype of women with bipolar affective disorder phase reproductive life with and without premenstrual worsening of mood* (thesis). São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 125p.

The impact of hormonal fluctuation during the menstrual cycle on the course of bipolar disorder in women is poorly studied. We also found many gaps in knowledge about its clinical presentation and its implications for the evolution of Bipolar Disorder, especially the association with rapid cycling and its predictive value for recurrence. Methods: Women with Bipolar Disorder (types I, II or Not Otherwise Specified) participants Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder, aged between 16 and 40, were divided into two groups: with and without reports of Premenstrual Exacerbation of Bipolar Disorder in the baseline assessment. These groups were compared to clinical features of BD, reproductive life and treatment at study entry. The time difference of recurrence between groups who were euthymic at the baseline assessment were done with survival analysis Kaplan Meier's survival curve and Cox regression models. The number of episodes between the patients who were followed for a period of one year was also compared. Results: Of 706 women who completed the questionnaire, 490 (69.4%) reported premenstrual exacerbation. At study entry, compared to those without premenstrual exacerbation, women with premenstrual exacerbation were more depressed, had more psychiatric comorbidities, mood symptoms with the use of hormonal contraceptives, irregular menstrual cycles, and were receiving less drug treatment. Women with premenstrual exacerbation also reported more mood episodes during the previous year and were more likely to state rapid cycling in the same period. In a prospective evaluation among women who started the study in euthymic mood state (premenstrual exacerbation n = 66, without premenstrual exacerbation n = 63), the premenstrual exacerbation group had a smaller time to relapse when associated subsyndromal mood states to relapse in mania, depression or mixed state. The median time to relapse of 50% of the sample was 4.5 months for women with premenstrual exacerbation, compared with 8.5 months for the group without premenstrual exacerbation ($p = 0,02$). The premenstrual exacerbation was also a significantly positive factor for a greater severity of depressive symptoms and elevation of mood among women with one year of follow-up. Conclusions: Women with Bipolar Disorder who reported premenstrual exacerbation had a higher psychiatric comorbidity, greater number of episodes of mood in the previous year and rapid cycling. Prospective evaluation showed a higher rate of recurrence, more states and more subsyndromal episodes, but not rapid cycling among women in the premenstrual exacerbation. Our results suggest that premenstrual exacerbation can be considered a clinical marker predictor of a worse clinical phenotype and associated with a worst disease progression in women of reproductive with bipolar affective disorder

1 INTRODUÇÃO

Há um interesse crescente na literatura sobre preditores de evolução clínica nos transtornos psiquiátricos. No caso do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), a idade de início (Goodwin e Jamison, 2007), presença de sintomas psicóticos (Goodwin e Jamison, 2007), comorbidades psiquiátricas (Levin et al., 2004; Nierenberg et al., 2005; Otto et al., 2006; Baldassano, 2006; Toniolo et al., 2009; Nery et al., 2009), sintomas residuais e estados subsindrômicos (Goldberg et al., 2007; Keller et al., 1992; Tohen et al., 2006; Judd et al., 2008; Frye et al., 2006a; Perlis et al., 2006; Marangell et al., 2009; Merikangas et al., 2007), número de episódios no último ano (Levin et al., 2004; Nierenberg et al., 2005; Otto et al., 2006; Baldassano, 2006) e o uso de antidepressivos (Tamada et al., 2004; Sachs et al., 2007; Ghaemi, 2008) têm sido associados a uma pior evolução. Entretanto, existem poucos dados sobre o gênero e o impacto das fases do ciclo reprodutivo na mulher com TAB.

A ação dos hormônios esteróides, especialmente o estrogênio e a progesterona, sobre os sintomas do humor já apresenta uma base científica mais sólida (Rubinow et al., 1998; Joffe e Cohen, 1998; Schmidt et al., 1998; Rubinow e Schmidt, 2006). Contudo, as evidências no TAB até o momento estão mais restritas ao período do puerpério. As mulheres com TAB apresentaram um maior risco para depressão puerperal quando comparadas com mulheres com Transtorno Depressivo (TD) e controles Razão de Risco

(RR): TAB/controles =37,2 IC 95% 12,8-108,3; TD/controles = 14,6 IC95% 5,6-38,1; THB/TD = 2,54, IC95% 1,2-5,3]. Ao se reavaliar o diagnóstico de uma coorte de mulheres com diagnóstico de depressão puerperal Sharma et al. (2008). observou que metade dos casos preencheram critérios para o espectro bipolar [TAB tipo I (TAB I) 2%; TAB tipo II (TAB II) 23% e Transtorno Afetivo Bipolar Sem Outra Especificação (TAB SOE) 29%]. A presença de sintomas de mania/hipomania nestes casos ocorreria frequentemente já nos primeiros dias após o parto (Hannah et al., 1993; Glover et al., 1994; Lane et al., 1997; Sharma et al., 2009), sendo mais alta na primeira semana (9,6% a 25%) (Hannah et al., 1993; Sharma et al., 2009) do que a observada na sexta semana do puerpério (4,9% a 9%) (Sharma et al., 2009). Para alguns autores, teria valor preditivo para uma depressão puerperal posterior (Glover et al, 1994; Lane et al., 1997). Considerando a psicose puerperal, as mulheres com TAB apresentariam um risco 100 vezes maior quando comparadas com a população geral (Jones e Craddock, 2001). O diagnóstico de TAB seria ainda o maior preditor de reinternação no primeiro mês após o parto [RR: 37,22, Intervalo de confiança de 95% (IC95%): 13,5-102,04] (Munk-Olsen et al., 2009).

Já a associação dos sintomas pré-menstruais do humor (SPMH) com o TAB, além de pouco documentada, apresenta estudos com uma grande variedade metodológica, impossibilitando uma comparação de dados e conclusões de modo consistente. Retrospectivamente e prospectivamente, há relatos de exacerbação pré-menstrual (EPM) dos sintomas por mulheres com TAB e TD (Wittchen et al., 2002; Rasgon et al., 2003 e 2005; Viguera et

al., 2005; Aknediz e Karadag., 2006; Payne et al., 2007; Shivakumar et al., 2008). Entretanto, além da avaliação da frequência, poucos e inconsistentes estudos avaliam o impacto destes sintomas na evolução do TAB entre as mulheres.

Motivado pela lacuna de evidências da literatura, este estudo buscou, por meio da comparação entre duas coortes de mulheres, com EPM e sem EPM (SEPM), em fase reprodutiva da vida (18-40 anos), com TAB, participantes do *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder Study* (STEP-BD), avaliar as diferenças quanto às características clínicas do TAB, da vida reprodutiva e do impacto da EPM na evolução do TAB em um período de um ano de seguimento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura está dividida em quatro tópicos. Os três tópicos iniciais (TAB: história, epidemiologia, relevância clínica e fatores preditivos de evolução; TAB e gênero; Sintomas pré-menstruais - histórico, evolução dos conceitos e comorbidade com o TAB) servem de base para o quarto tópico (TAB e o ciclo menstrual), no qual os dados sobre a relação entre o ciclo menstrual e o TAB são apresentados.

2.1 TAB: história, epidemiologia, relevância clínica e fatores preditivos de evolução

Desde os primeiros relatos de Areteu da Capadócia e a primeira descrição sistematizada da mania e da melancolia pelos hipocráticos, a complexidade e a abrangência dos transtornos do humor são levantadas (Angst e Marneros, 2001). Estes autores já propuseram a ligação entre os dois estados do humor com um conceito mais amplo que englobaria os conceitos modernos de transtorno depressivo, transtorno bipolar, depressão psicótica, transtorno esquizoafetivo, estados mistos, sintomas afetivos na esquizofrenia e psicoses orgânicas (Angst e Marneros, 2001). Estes conceitos só foram retomados nos séculos XVII e XVIII por Willis, Morgagni, Lorry e Mead com as mesmas ideias de Areteu da Capadócia e dos

hipocráticos. Na mesma época, Chiarugi defendeu a separação dos estados do humor em síndromes distintas (Angst e Marneros, 2001). Pinel e Esquirol, na primeira metade do século XIX, também adotaram esta posição (Goodwin e Jamison, 2007).

Coube a Falret (1851) a proposta de que o TAB seria uma entidade distinta, denominada de “folie circulaire”. Sua proposta foi fortemente embasada nos conceitos e termos da psiquiatria alemã. Segundo Angst e Sellaro (2000), os primeiros termos foram “mischungen” (mistura) e “mittelformen” (formas intermediárias) para descrição do que chamamos de estados mistos de Heiroth em 1818 (o termo estado misto como utilizamos atualmente é de autoria de JP Falret, 1861, filho de Jules Falret - Angst e Sellaro, 2000). Estes termos que caracterizavam os estados mistos foram posteriormente utilizados por Griesinger, em 1845, já sugerindo que as mudanças de humor eram comuns e que o TAB seria uma forma circular dos dois estados do humor com alterações regulares. Falret ainda se baseou nas descrições de Griesinger quanto ao que definiríamos hoje como o transtorno afetivo sazonal, além de sua classificação dos tipos de síndromes de estado misto e ciclagem rápida (CR) (Angst e Sellaro, 2000; Angst e Marneros, 2001). Baillanger, também pupilo de Esquirol, em 1854, apresentou um conceito similar e mais próximo à visão de Esquirol denominado de “folie à double forme”. Os conceitos se diferenciavam pela importância dada ao período entre os episódios. Falret valorizou o período entre os episódios do humor, enquanto Baillanger não. De volta à Alemanha, Kahlbaum, em 1863, apresentou os conceitos do TAB desenvolvidos na França à psiquiatria local através de seu livro de agrupamento e classificação dos

transtornos mentais *Die Gruppierung der psychischen Krankheite und die Einheitsung der Seelenstörungen* (O agrupamento das doenças psíquicas e a unificação das perturbações mentais), ressaltando o papel de Griesinger para os conceitos de Falret. Ele ainda contribuiu com outros dois estudos (*Über cyclisches Irresein* - Sobre a Insanidade Circular, 1882, e *Katatonie* - Catatonia, 1884) para o estabelecimento do conceito que havia mostrado sua aceitação observada por publicações em outros países, como as feitas por Foville (1882) nas revistas científicas *Brain* e *Hund* (1884), e no *American Journal of Insanity* (Angst e Sellaro, 2000; Angst e Marneros, 2001). Neste mesmo período, o conceito de hipomania, já utilizado por Hipócrates, foi elaborado. Mendel, em 1881, recomendou o uso do termo hipomania ao descrever os quadros de mania com menor intensidade sintomatológica (Angst e Marneros, 2001).

A Kraepelin (1899) conferiu-se o papel crítico e fundamental no desenvolvimento do conceito do TAB, sobretudo ao fazer a distinção entre a insanidade maníaco-depressiva e a demência precoce. Sob a denominação de insanidade maníaco-depressiva, ele agrupou uma grande variedade de apresentações clínicas, não diferenciando portadores de TAB e TD. Ao contrário dos autores que o antecederam, ele conferiu um prognóstico mais favorável, mesmo reconhecendo o caráter crônico, estados residuais e as flutuações de humor após a recuperação e entre os episódios (Angst e Sellaro, 2000). Kraepelin ainda relatou a dificuldade em se distinguir os episódios depressivos entre os doentes que apresentavam mania dos que não a apresentavam. Apesar de ressaltar seus achados, Kraepelin foi muito crítico quanto às limitações dos seus estudos devidas à grande variedade de

apresentações e ao tempo de seguimento de seu estudo, que julgou relativamente curto para conclusões mais definitivas (Angst e Sellaro, 2000; Angst e Marneros, 2001).

Bleuler (1924, apud Goodwin e Jamison, 2007), a partir da relação estabelecida entre a demência precoce e a insanidade maníaco-depressiva, ressaltou a relevância dos sintomas psicóticos como um diferencial na classificação do quadro, sendo o primeiro a usar o termo “transtorno afetivo”, ampliando o espectro descrito por Kraepelin (Goodwin e Jamison, 2007). Estes critérios, por serem muito abrangentes, foram criticados por vários autores, incluindo Kleist, Neele e Leonard, seguidores da visão inicial de Wernicke de classificação dos subtipos de transtornos afetivos (Angst e Marneros, 2001).

A distinção entre os transtornos unipolares e bipolares tem como marco o estudo de Leonard de 1957, no qual ele descreve a categoria dos pacientes com TAB com história de mania e depressão, enquanto outro grupo teria história apenas de depressão (chamado de monopolar). Pela primeira vez, foi descrito que dentro das famílias dos pacientes com TAB havia mais história de mania. Somente na década de 1960, com Angst (1966), Perris (1966) e Winokur (1967), a validação desta divisão ganhou consistência por meio da confirmação da diferença da história familiar entre os grupos como um critério independente (Goodwin e Jamison, 2007). Estes estudos também aproximaram a “mania unipolar” do TAB (Angst e Marneros, 2001).

Com mais este impulso, novas pesquisas sobre os transtornos afetivos, em especial o TAB, com mais tentativas de classificação e definições dos seus quadros clínicos, ocorreram, além de uma retomada dos

conceitos do século XIX e início do século XX. Somente a reavaliação do conceito de hipomania levou a três novos conceitos, como as descrições do TAB II por Dunner et al. (1976), da hipomania recorrente de Angst (1997) e a sua relação com o temperamento hipertímico feita por Akiskal (1992). O próprio Akiskal, com seus colaboradores na Europa, passaram a reavaliar os conceitos de estado misto e suas apresentações ao combinar os estados subsindrômicos de depressão com mania ou estados subsindrômicos de mania com depressão para caracterizar estados mistos (Angst e Marneros, 2001). A evolução destes estudos nas duas últimas décadas acabaram por revitalizar o conceito de espectro bipolar, agora mais afastado do transtorno esquizoafetivo (Angst e Marneros, 2001). Com os estudos de Angst e, sobretudo Akiskal, alguns novos termos e conceitos foram introduzidos sem, contudo, ainda termos uma validação clínica contundente, principalmente devido a uma falta de estudos sistematizados sobre a influência do tratamento farmacológico na fenomenologia no TAB e na crescente, mas ainda insuficiente, falta de suporte dos estudos familiares (Coryel, 1999; Angst e Marneros, 2001; Goodwin e Jamison, 2007).

Com esta evolução, os critérios diagnósticos para os transtornos afetivos se fortaleceram e se mantêm com poucas modificações - desde o *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – Terceira Edição Revisada* (DSM-III-R, 1987) e a *Classificação Internacional de Doenças, Organização Mundial de Saúde* (CID-9,OMS, 1977) - propiciando estudos epidemiológicos mais consistentes e comparáveis quanto a sua prevalência. No estudo de Weissman et al. (1996), que avaliou dados globais, na

prevalência para a vida toda o TAB variou de 0,5% a 1,7% da população. A avaliação da população brasileira com esta mesma foi feita por Andrade et al. (2002) em um amostra da população da cidade de São Paulo e observou uma prevalência de 1,0% ao longo da vida de portadores de TAB. Com uma abordagem que agrega o conceito de estados subsindrômicos (presença de hipomania recorrente sem a presença de depressão ou sintomas de mania que não preenchessem os critérios para hipomania), Merikangas et al. (2007), na replicação do *National Comorbidity Survey*, observaram uma prevalência total do TAB de 4,4%, com 1,0% para o TAB I, 1,1% para o TAB II e 2,4% para o TAB subsindrômico. O estudo *The Global Burden of Disease*, da OMS (2004), evidenciou o impacto do TAB. No mundo, o TAB atingiria 29,5 milhões de pessoa, sendo uma doença com alto grau de incapacitação. Entre as sete classes que avaliam a incapacitação global de funcionamento entre as doenças crônicas, o TAB foi enquadrado no Grupo V, com fator de gravidade que variou entre 0,36 a 0,50 em uma escala de 0 a 1. Ocupou a 12^a posição entre as maiores causas de incapacidade moderada a grave, com 22,2 milhões de portadores de TAB nesta condição, ou seja, 75,3% do total. Correspondeu ainda a 2,5% do total de anos vividos com incapacitação, ocupando a sétima posição neste aspecto (OMS, 2004).

Devido a este caráter crônico e incapacitante do TAB, vem-se observando na literatura um crescente interesse na pesquisa de fatores que influenciem a sua evolução. Uma variedade de elementos tem sido associada a fatores que possam exercer esta influência: genéticos, neurobiológicos, ambientais, fenomenológicos, bem como a interação entre

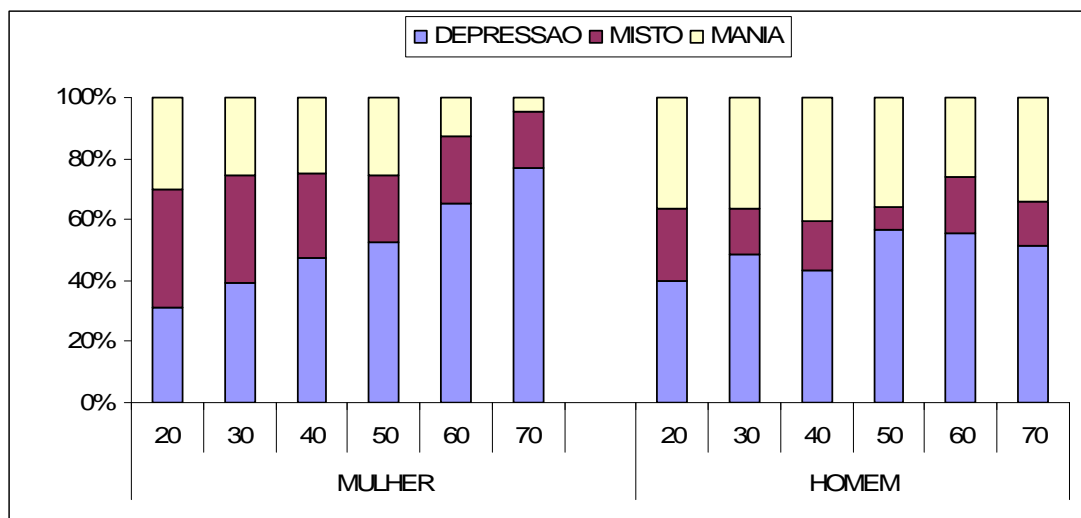
eles. Dentre os fatores fenomenológicos, a presença de sintomas do humor residuais e seus respectivos estados subsindrômicos é consistentemente relatada na literatura (Judd et al., 2002 e 2003), tanto para o TAB I como o TAB II, que tem recebido uma maior atenção mais recentemente. Os estados subsindrômicos seriam predominantes em relação aos estados síndrômicos, com uma ordem de três para um, sendo ainda os sintomas depressivos os mais prevalentes (Judd et al., 2002 e 2003). A sua relevância clínica é observada por meio de sua associação com um aumento de recaídas (Keller et al., 1992; Altshuler et al., 2002; MacQueen et al., 2003; Tohen et al., 2006; Perlis et al., 2006; Merikangas et al., 2007; Goldberg et al., 2007; Judd et al., 2008), maior comprometimento cognitivo (Bonnín et al., 2009), funcionalidade e qualidade de vida (Judd et al., 2002 e 2003; Altshuler et al., 2002; Yatham et al., 2004; Merikangas et al., 2007; Goldberg et al., 2007; Judd et al., 2008; Marangell et al., 2009). Estas evidências levaram à inclusão do estado subsindrômico do humor a ser observado como um parâmetro de avaliação no seguimento do curso do TAB no consenso da *International Society for Bipolar Disorder* (ISBD) (Tohen et al., 2009).

2.2 TAB e gênero

Uma das primeiras descrições sobre a diferença entre os gêneros no TAB foi feita por Kraepelin (1929) ao relatar que, entre os portadores de insanidade maníaco-depressiva, as mulheres apresentavam maior

excitabilidade emocional em relação aos homens. Kraepelin citou inclusive o psiquiatra brasileiro Peixoto, com dados de prevalência da insanidade maníaco-depressiva no Brasil de 6,2% para os homens e 6,8% das mulheres (Kraepelin, 1929). Kraepelin (1929) observou também uma maior prevalência de mulheres (mulheres = 49,7% vs. homens = 45,5%) com início da doença antes dos 30 anos. Ele discutiu sobre os eventos vitais da vida reprodutiva da mulher como um fator que poderia ter um papel significativo na prevalência e evolução da insanidade maníaco-depressiva. Citou em especial o período entre 25 a 39 anos de vida como o período de maior número de episódios nas mulheres. Quanto à polaridade do primeiro ataque, nas mulheres mais jovens (20 a 29 anos) a depressão seria menos frequente (mulheres = 20,0% vs. homens = 46,7%), os quadros mistos mais frequentes (mulheres = 51,5% vs. homens = 26,6%) e não haveria diferenças para episódios de mania (mulheres = 39,8% vs. homens = 36,2%), diferenças que desapareceriam quando os primeiros episódios ocorressem em idades mais avançadas. Para Kraepelin (1929), haveria também uma redução do número de primeiros episódios de mania em mulheres mais velhas. Quanto à evolução em ambos os sexos, haveria um aumento de prevalência de episódios de depressão e diminuição dos episódios mistos entre as mulheres. Contudo, nos homens, a prevalência de episódios de mania se manteria. Estas diferenças de evolução levariam então a um aumento da prevalência relativa de depressão ao longo dos anos entre as mulheres (Figura 1). Quanto à forma de apresentação, nos homens foram observados mais episódios puros de mania e depressão. Já nas

mulheres foram mais frequentes episódios de depressão com sintomas psicóticos e ansiosos, além de episódios de mania com confusão e estupor. Para o tempo de eutimia, Kraepelin (1929) sugeriu haver um menor tempo entre as mulheres, sem apresentar os dados.



Baseado em Kraepelin (1929), adaptado por- Dias, RS 2010 para esta tese.

FIGURA 1- Prevalência de episódios do humor (depressão, estado misto e mania) ao longo da vida de acordo com o gênero segundo Kraepelin

Contudo, os dados de Kraepelin (1929) devem ser vistos com certa cautela, pois não havia separação entre pacientes com TD e TAB. Somente no estudo de Angst (1966) com a coorte de Zurich que as diferenças de gêneros nos transtornos afetivos passaram a ser melhor estudadas. Neste estudo, observou-se que apenas no TD haveria uma prevalência maior das mulheres, havendo um equilíbrio no TAB. Os levantamentos epidemiológicos mais recentes comparando as diferenças do gênero do TAB no mundo

mostram uma variação entre gêneros (razão: mulheres/homens – M/H) entre 0,3 e 1,2 (Narrow et al., 2007), alteração esta que refletiu mais a variação regional do TAB devido às mudanças culturais dos papéis dos gêneros do que diferenças clínicas (Narrow et al., 2007). Fato comprovado no levantamento mundial da OMS, o *Mental Health Survey Initiative*, ao se comparar o efeito do gênero na prevalência dos transtornos mentais, no qual o TAB foi o único entre os transtornos do humor e ansiosos que não apresentou um aumento de risco significativo nas mulheres (Seedat et al., 2009). Estas diferenças permanecem discretas mesmo ao se avaliar as subdivisões do TAB dentro de uma mesma população. Como observado por Narrow et al. (2007), ao se comparar os dados dos principais estudos epidemiológicos dos Estados Unidos (*Epidemiologic Catchment Area Study - ECA*; *National Comorbidity Survey - NCS* e o *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions - NERSAC*). A razão entre os gêneros para o TAB foi constante (M/H = 1,1), enquanto para o TAB II variou entre 1,1 e 1,3. Quando se inclui o diagnóstico de TAB subsindrômico definido por Merikangas et al. (2007), haveria uma maior prevalência das mulheres para o TAB I (M/H = 1,3) e para o TAB II (M/H = 1,4). Entretanto, para o TAB subsindrômico, a prevalência das mulheres seria menor em relação aos homens (M/H = 0,8).

Ao se focar outros aspectos clínicos e de evolução do TAB sem se levar em consideração a influência direta do ciclo reprodutivo da mulher de um modo geral, encontra-se novamente mais semelhanças do que diferenças. Quanto a idade de início e polaridade do primeiro episódio, os estudos mostram que não haveria diferenças (Baldassano et al., 2005;

Kawa et al., 2005). Haveria sim, diferenças, quanto à idade do primeiro episódio segundo a polaridade, na qual os homens apresentariam episódios de mania mais precocemente (Yildiz e Sachs, 2003a; Kennedy et al., 2005), enquanto as mulheres apresentariam episódios depressivos mais precocemente (Dennehy et al., 2009). Esta diferença poderia refletir o achado de alguns estudos (Hendrick et al., 2000; Viguera et al., 2001; Baldassano et al., 2005) nos quais os homens reportariam mais mania como o primeiro episódio e as mulheres mais a depressão.

Nas mulheres os episódios depressivos seriam mais longos e mais resistentes ao tratamento quando comparados aos homens (Judd et al., 2002). Já os episódios de mania seriam mais curtos e menos graves; entretanto, haveria uma maior tendência em internar mulheres em mania (Hendrick et al., 2000; Viguera et al., 2001; Goodwin e Jamison, 2007) e mantê-las por mais tempo internadas (Kessing et al., 2004). Os estudos que descrevem os episódios mistos de um modo geral apresentam uma maior prevalência de mulheres (Arnold, 2003), mesmo ao se fazer a separação entre mania mista e depressão mista (Akiskal et al., 1998; Cassidy et al., 2001). Entretanto, devido aos diferentes critérios utilizados nos estudos uma comparação entre gêneros não é possível. A diferença entre gêneros quanto à prevalência de sintomas psicóticos não é conclusiva, com um estudo observando uma maior prevalência entre as mulheres (Yeldiz e Sachs, 2003) e outros não (Frye et al., 2003; Keck et al., 2003; Kessing et al., 2004). Em um estudo com pacientes portadores de TAB internados por mania foi observado que mulheres apresentariam mais delírios, especialmente de referência e alucinações, além de mais episódios mistos (Braunig et al., 2009).

Alguns estudos mostraram também haver um equilíbrio quanto ao número de episódios de depressão, mania e mistos entre os gêneros (Hendrick et al., 2000; Winokur et al., 1994; Kessing, 2004; Benedetti et al., 2007). Contudo, na análise final do STEP-BD quanto às diferenças de gênero foi observado um maior relato retrospectivo de episódios depressivos ao longo da vida nas mulheres (Dennehy et al., 2009). As observações de uma maior prevalência nas mulheres quanto à CR e à virada maníaca entre os gêneros devem ser vistas com cautela, sobretudo devido a uma maior exposição da mulheres portadoras de TAB aos antidepressivos (Leibenluft, 1996; Schaffer et al., 2007; Dennehy et al., 2009), ao papel destes quanto a virada maníaca (Sachs et al., 2007; Ghaemi, 2008) e ao maior relato de episódios entre as mulheres (Goodwin e Jamison, 2007). Os estudos de revisão sobre CR (Kupka et al., 2003; Bauer et al., 2008) e estudos prospectivos (Maj et al., 1994; Schneck et al., 2008) não observaram estas diferenças. Estes últimos ainda observaram a CR como um fenômeno transitório e bem menos frequente no TAB. Apenas dois estudos retrospectivos (Yildiz e Sachs, 2003b; Koszewska e Ryakowski, 2009) observaram que somente entre as mulheres houve uma relação entre a exposição a antidepressivos precedendo o período de CR. Já no estudo de Sachs et al. (2007), prospectivo, além de não se observar uma maior frequência de viradas maníacas aos se comparar pacientes expostos ao antidepressivos com os não expostos no tratamento da depressão do TAB, também não se observou um efeito de gênero.

No TAB II, as mulheres teriam o dobro de episódios depressivos comparadas com mulheres portadores de TAB I sem CR, ao passo que homens com TAB II apresentariam três vezes mais depressão comparados com homens portadores de TAB I (Hendrick et al., 2000). As mulheres ainda apresentariam um predomínio de episódios depressivos sobre os hipomaníacos (Calabrese et al., 2001). Nos portadores de TAB II, haveria uma pequena tendência das mulheres a apresentarem início mais precoce, maior número de comorbidades psiquiátricas do eixo I, sintomas atípicos, história de suicídio na família, sem mostrar diferenças quanto aos episódios de hipomania (Benazzi, 2006).

Aparentemente as mulheres portadoras de TAB apresentariam uma maior comorbidade com os outros transtornos psiquiátricos, como por exemplo, o observado por Baldassano et al. (2005) analisando os primeiros 500 pacientes do STEP-BD, no qual as mulheres apresentaram maiores prevalências de bulimia (11,6% vs. 1,5%, $p < 0,01$) e Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT, 20,9% vs. 10,6%, $p < 0,01$). Contudo, estas diferenças não foram observadas ao se avaliar a amostra completa do mesmo estudo. Portanto, podem apenas refletir um dado geral e não específico do TAB (Baldassano et al., 2006) e uma maior representação das mulheres nos estudos sobre TAB (Mittchel et al., 2009). Um ponto relevante sobre as diferenças de gênero no TAB seria relativo ao uso abusivo ou dependência de álcool e substância. O abuso de drogas é mais frequente em pacientes com TAB (mulheres = 18,3%; homens = 0,3%) quando comparado com a população geral (mulheres = 2,6%; homens = 4,6%).

O risco de alcoolismo seria maior entre as mulheres bipolares (risco relativo de até 7,35) em relação aos homens (risco relativo de até 2,77) e estaria associado ao uso de outras substâncias entre as mulheres e história familiar de alcoolismo entre os homens bipolares (Frye et al., 2003; Frye et al., 2006b; Baldassano et al., 2006). As mulheres bipolares alcoolistas ainda relatariam mais sintomas depressivos (Salloum e Thase, 2000). As comorbidades clínicas e psiquiátricas seriam mais comuns entre as mulheres com TAB. Entre as comorbidades clínicas, encontraríamos os problemas de tireóide, enxaquecas e obesidade (Blehar et al., 1998). As enxaquecas seriam seis vezes mais frequentes em pacientes bipolares do que na população geral (Breslau et al., 1994). A obesidade estaria diretamente relacionada à maior suscetibilidade das mulheres ao ganho de peso com lítio e outras medicações, bem como maior comorbidade com bulimia (Elmslie et al., 2000; McElroy et al., 2002). Entre obesos, as mulheres apresentariam um maior risco para apresentarem TAB (Barry et al., 2008).

Segundo a revisão da literatura de Abreu et al. (2009) as diferenças entre os gêneros nos portadores do TAB quanto a ideação suicida e tentativas de suicídio apresentam dados inconclusivos quanto a uma maior prevalência de mulheres com tentativas de suicídio (Lopez et al., 2001; Leverich et al., 2003) Estes autores citam o estudo de Tondo et al. (2003) no qual foi observada uma maior mortalidade por suicídio entre as mulheres em relação aos homens portadores de TAB, com uma taxa 1,46 vezes maior. Entretanto não haveriam mais estudos na população com TAB para se definir se esta diferença seria um reflexo das diferenças de gêneros no comportamento de suicídio de um modo geral (Abreu et al., 2009).

A utilização dos serviços de saúde parece também ser diferente entre os gêneros. Um levantamento populacional com 36.984 indivíduos no Canadá encontrou 467 mulheres e 385 homens com TAB I. Observou-se que homens com TAB procuraram significativamente menos (38,5%) atendimento médico que mulheres (52,2%) (Schaffer et al., 2006). Além disso, em média, 66% dos bipolares não haviam recebido nenhuma medicação no último ano, sendo 72% dos homens e 59% das mulheres ($p < 0,001$). No grupo que recebeu algum tipo de tratamento, as mulheres (36% vs. 24% dos homens; $p = 0,02$) receberam significativamente mais antidepressivos isoladamente ou em associação com estabilizadores do humor, fato também observado por Dennehy et al. (2009).

2.3 Sintomas pré-menstruais: histórico, evolução dos conceitos e associação com TAB

O relato de sintomas pré-menstruais é extremamente comum entre as mulheres, havendo uma associação com um grande número de sintomas físicos e psiquiátricos, especialmente do humor, bem documentada na literatura. Valadares et al. (2006), em uma revisão do histórico e do conceito de sintomas pré-menstruais, citam os gregos Semonides, Hipócrates, Platão, Aristóteles e Plínio, e os egípcios Ebers e Kahun como autores das descrições mais antigas das alterações de comportamento do período pré-menstrual. Para estes autores, estes

sintomas seriam uma alteração decorrente da retenção do fluxo menstrual, denominado como o “sangue agitado”, que do útero subia à cabeça das mulheres causando mudanças de comportamento que cessavam com a menstruação (apud Valadares et al., 2006).

Na Idade Média encontramos textos de Tórtula de Salerno (século XI) e Von Feuchtersleben (século XIX) (apud Valadares et al., 2006). Donoso e Marinovic (2000, apud Valadares et al., 2006) citam alguns relatos do século XIX com uma maior caracterização dos sintomas psiquiátricos. Pritchard (1837) descreve como um quadro caracterizado por mau humor, propensão a brigas e melancolia no período pré-menstrual, havendo relatos de outros autores de sintomas obsessivos, estados confusionais e ninfomania (apud Valadares et al., 2006). No início do século XX, encontramos a primeira proposta da era moderna de classificação dos sintomas e doenças relacionadas ao ciclo reprodutivo da mulher feita por Krafft-Ebing em uma descrição de casos de mulheres com sintomas relacionados ao período pré-menstrual (apud Valadares et al., 2006).

Cabe a Robert Frank, em 1931 (Miller e Miller, 2001) a autoria do termo “tensão pré-menstrual”. Este termo foi utilizado para descrever um quadro de grande sofrimento manifestado por fadiga, irritabilidade, impulsividade, sensação de descontrole, além de vários sintomas físicos que aliviam após o início da menstruação. Dalton e Green, na década de 1950, consideraram tal termo insuficiente, pois, para estes autores, a tensão seria apenas um dentre vários sintomas, propondo a adoção do termo "síndrome pré-menstrual" (SPM) (Miller e Miller, 2001).

A partir deste período observa-se uma ênfase dos sintomas psiquiátricos, em especial do humor nos estudos sobre a SPM (Pires e Calil, 1999). Mas, é somente em 1983 que ocorre a criação do primeiro grupo de trabalho para elaboração das primeiras diretrizes de avaliação e diagnóstico da SPM pelo *National Institute of Mental Health* dos Estados Unidos. Como resultado deste encontro convencionou-se que para se fazer o diagnóstico da SPM os sintomas deveriam variar pelo menos 30% em intensidade entre as fases foliculares e lútea do ciclo menstrual, com confirmação prospectivamente por meio da observação de pelo menos dois ciclos menstruais (Halbreich et al., 2006).

Este primeiro passo levou ao surgimento de critérios operacionais mais elaborados para fins de diagnóstico e pesquisa da então SPM. Em 1987, a Associação Psiquiátrica Americana (APA) fez a inclusão de uma forma clínica da SPM, que enfatizou a predominância de sintomas do humor como apêndice do DSM-III-R. O termo escolhido foi "Transtorno Disfórico da Fase Lútea Tardia". Devido à pouca aceitação deste termo, já na edição seguinte do *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* – quarta edição (DSM-IV, 1994), o termo foi mudado para "Transtorno Disfórico Pré-Menstrual" (TDPM) e incluído como um apêndice dos Transtornos de Humor Sem Especificação (Quadro 1). No mesmo período, ocorre a inclusão deste quadro no Manual da Classificação Internacional de Doenças em sua nona edição (CID-9) da OMS, mas no capítulo destinado às doenças ginecológicas, e foi mantido na sua décima edição (CID-10) com a denominação de Síndrome de Tensão Pré-Menstrual (STPM). No ano de

2000 uma terceira definição de critérios operacionais foi elaborada pela Associação Americana de Obstetras e Ginecologistas (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) com o termo SPM.

Quadro 1 – Critérios operacionais para o Diagnóstico do Transtorno Disfórico Pré-menstrual segundo o *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* - Quarta Edição Revisada (DSM IV-R,1994)

- A. Os sintomas devem ocorrer durante a semana anterior à menstruação e remitir poucos dias após o início desta. 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 à 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. Alteração acentuada do apetite, excessos alimentares ou avidez por determinados alimentos.
 9. Hipersônia ou insônia.
 10. Sentimentos subjetivos de descontrole emocional.
 11. Outros sintomas físicos, como sensibilidade ou inchaço das mamas, dor de cabeça, dor articular ou muscular, sensação de inchaço geral e "ganho de peso".
- B. Os sintomas devem interferir ou trazer prejuízo no trabalho, na escola, nas atividades cotidianas ou nos relacionamentos.
- C. Os sintomas não devem ser apenas exacerbação de outras doenças.
- D. Os critérios A, B, e C devem ser confirmados por anotações prospectivas em diário durante pelo menos dois ciclos consecutivos.

American Psychiatric Association, 1995.

Halbreich et al. (2006), em um artigo elaborado para se normatizar diretrizes sobre os critérios clínicos e de pesquisa sobre a SPM, comparam os três critérios. Os autores aproximam os critérios da APA e do *American College of Obstetricians and Gynecologists* por exigir o comprometimento das atividades como um dos critérios fundamentais e confirmação prospectiva. Entretanto as definições não têm um consenso quanto ao número de dias de comprometimento e ao número de sintomas mínimos. Sendo a definição da OMS a mais ampla, sem especificação do grau de comprometimento bem como a confirmação prospectiva. As três definições ainda não apresentam um consenso quanto à avaliação da gravidade dos sintomas, abrindo espaço para avaliações com um viés pessoal tanto por parte das pacientes como dos pesquisadores. Ainda ressaltam que a definição do número de sintomas (cinco sintomas) foi arbitrária e ainda carece de uma confirmação científica. Os mesmos autores chamam a atenção para mais um fato que contribui para uma falta de consenso: a grande variedade de questionários de avaliação dos sintomas da SPM (65 até o ano de publicação do consenso), que analisam aproximadamente 200 sinais e sintomas tanto físicos como psiquiátricos, baseados em diferentes critérios de avaliações e definições da SPM.

Devido a esta variedade de apresentações e, sobretudo, à presença de sintomas psiquiátricos, especialmente ansiosos e do humor, o diagnóstico do TDPM inicialmente ficou restrito às mulheres que não apresentam transtornos psiquiátricos do eixo I. No *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – Fourth Edition Revised* (DSM-IV-R) ele passou a ser aceito concomitante a um transtorno do eixo I e também do eixo II, quando

houvesse a observação prospectiva de presença de sintomas pré-menstruais que não fizessem parte dos sintomas do transtorno psiquiátrico primário. Caso estes sintomas alterados na fase pré-menstrual fizessem parte do sintomas de transtornos psiquiátricos do eixo I poderiam ser denominados como EPM (Aknediz e Karadag, 2006).

Com base nestes conceitos, os levantamentos epidemiológicos observam que cerca de 80% das mulheres apresentam pelo menos um sintoma pré-menstrual de intensidade leve a moderada (Pearlstein e Steiner, 2008). Os estudos prospectivos sobre a prevalência de TDPM (Rivera-Tovar et al., 1990; Cohen et al., 2002; Sternfeld et al., 2002) observaram uma prevalência entre 4,6% a 6,4%. Valores similares aos observados por avaliações retrospectivas (Steiner et al., 2003; Wittchen et al., 2002) do TDPM variaram de 5,1% a 6,7%. Estes mesmos estudos ainda observaram uma prevalência para o TDPM subsindrômico, quando não se observava a presença de pelos cinco sintomas ou comprometimento funcional, entre 18,6% a 20,7%. A estabilidade do diagnóstico foi avaliada prospectivamente em dois estudos, sendo observada uma grande variabilidade em ambos. No estudo de Potter et al. (2009), um grupo de 1.350 mulheres foi consecutivamente analisado por dois anos. Foi observada uma grande variação para ambos os diagnósticos. Apenas 45,7% das mulheres que apresentaram TDPM no primeiro ano a mantiveram no segundo, sendo que 18,6% apresentaram SPM, 25,6% apresentaram sintomas sem preencher critérios tanto para SPM como TDPM e 9,8% não apresentaram mais qualquer sintoma pré-menstrual. Esta variação foi ainda maior dentro do

grupo das mulheres com SPM, no qual 27,1% apresentaram o mesmo diagnóstico no ano seguinte, 9,1% apresentaram TDPM, 47,0% apresentaram sintomas sem preencher critérios tanto para SPM como TDPM e 16,8 % não apresentaram mais qualquer sintoma pré-menstrual. A maior razão da variação foi a alteração da resposta quanto ao comprometimento funcional dos sintomas pré-menstruais, um dos critérios para o diagnóstico neste estudo. No estudo de Wittchen et al. (2002), com um tempo maior de seguimento (40 meses), dentro do grupo das mulheres com diagnóstico inicial de TDPM, 17,4% permaneceram com o mesmo e 30,6% passaram a apresentar SPM, 47,2% ainda apresentavam sintomas sem preencher critérios tanto para SPM como TDPM e 4,9% remitiram. Entre as mulheres com diagnóstico inicial de SPM, 35,8% permaneceram com o mesmo, 10,9% apresentaram TDPM, 46,5% ainda apresentavam sintomas sem preencher critérios tanto para SPM como TDPM e 6,7% remitiram. Entre as mulheres sem diagnóstico de TDP e SPM, 57,8% mantiveram o mesmo, 0,7% apresentaram TDPM, 3,9% SPM, e 37,6% apresentaram sintomas sem preencher critérios tanto para SPM como TDPM. Mesmo com diferenças metodológicas significativas, ambos os estudos mostraram uma maior estabilidade no grupo que não apresentava sintomas pré-menstruais, chamando a atenção para a relevância dos fatores biológicos como um determinante no diagnóstico e um possível comportamento cíclico. Na avaliação de fatores de risco para o TDPM e SPM feita na coorte de Potter et al. (2009) esta variação esteve relacionada mais fortemente ao impacto de fatores biológicos e eventos estressantes. O uso de contraceptivos

hormonais (CH) apresentou-se como um fator protetor, levando a uma menor oscilação de hormônios durante o ciclo, fato já observado por Yonkers et al. (2005).

A revisão feita por Kim et al. (2004) sobre a comorbidade entre TDPM e outros transtornos psiquiátricos encontrou valores que variaram de 0% a 20%. Segundo os autores esta variação observada é reflexo, mais uma vez, das grandes diferenças metodológicas entre os estudos. Apesar de ter levado em conta apenas estudos com avaliação prospectiva dos sintomas pré-menstruais, estes apresentavam diferentes métodos e critérios de observação prospectiva o que pode ser observado na grande variação do diagnóstico primário de TDPM (14% a 45%) entre os estudos escolhidos. Um estudo deve ser destacado pela qualidade metodológica e pela contribuição na relação do TDPM e o TAB (Wittchen et al., 2002). Neste, as comorbidades com transtornos psiquiátricos do eixo I foram avaliadas pelo *Composite International Diagnostic Interview – CIDI*, (Kessler et al., 2004) e foram comparadas com um grupo controle. Entre o grupo com TDPM observou-se uma alta prevalência de comorbidades, 47,4% para qualquer transtorno ansioso, 22,9% para qualquer transtorno do humor e 28,4% para transtorno somatoforme, com apenas 26,5% não apresentando qualquer comorbidade psiquiátrica do eixo I. Entre as mulheres com diagnóstico de TDPM, observou-se uma prevalência de comorbidade de TAB I de 5,7% (Razão de Chances – *Odds ratio* (RC) = 7,9, $p < 0,01$) e TAB II em 4,9% (RC = 8,1, $p < 0,01$). Quando o TDPM foi classificado como subsindrômico observou-se uma comorbidade de 3,8% (RC = 5,3, $p < 0,05$) para TAB I e

0,3% (RC = 0,5, p = não significativo) para o TAB II. Considerando a RC, a comorbidade com TAB ficou atrás apenas do TEPT, com uma RC = 11,7 (p < 0,001, prevalência de 8,3%) nas mulheres com diagnóstico de TDPM e sendo o de maior RC entre as mulheres com TDPM subsindrômico. A avaliação dos sintomas ainda mostrou que os sintomas depressivos (90,5%) e a labilidade emocional (89,7%) foram os mais frequentes entre as mulheres com diagnóstico de TDPM.

2.4 TAB e o ciclo menstrual

A literatura sobre a influência do ciclo menstrual sobre o TAB é pequena e inconclusiva. O primeiro relato desta influência foi feito por Esquirol (1845, apud Alvarez-Ariza et al., 2009) no qual relaciona o fim da menstruação com o início de sintomas de mania. Posteriormente, Swift (1907) coloca a presença de alterações menstruais como um dos fatores de mal prognóstico no TAB (apud Alvarez-Ariza et al., 2009). Apesar de uma grande lacuna na literatura, alguns relatos de casos são encontrados. Estes relatos surgem no mesmo período no qual as iniciativas de consenso para o TDPM ocorrem e facilitadas por esta sistematização. Koukopoulos et al. (1985) descrevem um caso de hipomania recorrente seguida de depressão durante o período pré-menstrual que melhorava com o início da menstruação e estava associada à diminuição dos níveis séricos de lítio nesta fase. Matsunaga e Sarai (1993, apud Aknediz e Karadag, 2006)

observaram um aumento dos níveis séricos de hormônio luteinizante e androgênios em 12 mulheres bipolares que apresentavam oscilação do humor durante o ciclo menstrual, sendo que oito delas apresentavam também síndrome de ovários policísticos. D'Mello et al. (1993) relataram os casos de duas mulheres que apresentavam aumento de atividade, insônia e irritabilidade nos cinco dias que antecediam a menstruação, mantendo-se eutímicas durante o resto do ciclo. Sothorn et al. (1993) descreveram outro caso seguido por 11 anos com oscilações relacionadas ao ciclo menstrual. Além disto, encontramos mais um caso descrito por Hendrick e Altshuler (1998) demonstrando a dificuldade de diferenciação entre TDPM e TAB tipo II em algumas situações. Os autores descrevem o caso de uma mulher de 37 anos com um quadro de depressão recorrente que ocorria frequentemente no período pré-menstrual, seguido de elevação do humor e aumento de atividade e auto-estima com necessidade diminuída de sono por uma semana recebendo o diagnóstico de TAB II de CR. Como antecedente familiar esta paciente tinha um tio paterno que apresentava TAB I. Após falha em estabilizar o humor desta paciente com lítio, valproato e bupropiona, optou-se por monitorar as oscilações do humor durante o ciclo menstrual por dois meses consecutivos. Com a observação da associação entre as alterações do humor e o ciclo menstrual, os estabilizadores do humor e a bupropiona foram retirados e iniciado o tratamento com sertralina. O quadro apresentou remissão e, após 18 meses de seguimento, não houve mais qualquer tipo de oscilação do humor.

Poucos estudos avaliaram a presença ou exacerbação dos sintomas do humor na fase pré-menstrual em mulheres com TAB. Segundo a revisão de Akdeniz e Faradag (2006), haveria uma prevalência mediana de 60% (variação entre 25% a 75%) destas alterações. O maior estudo retrospectivo já publicado até o momento em mulheres bipolares com dados sobre EPM, apesar de retrospectivos, observou uma prevalência média de 65,89% em 777 mulheres (Payne et al., 2007), valor não muito inferior ao apresentado na população geral para a SPM, que é de 80% (Pearlstein e Steiner, 2008). Entretanto, os dados dos estudos prospectivos, com um número bem menor de participantes, apresentam informações contraditórias. Rasgon et al. (2003), ao avaliar 17 mulheres bipolares por meio de uma versão computadorizada de avaliação do humor por três meses, observaram uma prevalência de 65% quanto às queixas de alteração do humor na fase pré-menstrual do humor, sendo que um terço delas estava fazendo uso de CH. Viguera et al. (2005), utilizando a *Daily Record of Severity of Problems - Short Form* (DRSP, Endicott et al., 2006) por dois meses consecutivos, observaram oscilação de sintomas em 11 de 15 (73,3%) mulheres bipolares. Karadag et al. (2004), ao compararem 34 mulheres bipolares eutímicas com 35 controles saudáveis por dois meses consecutivos com a mesma metodologia usada por Viguera et al. (2005), não observaram alterações significativas entre as fases do ciclo menstrual. O mesmo foi observado por Shivakumar et al. (2008), ao revisarem a oscilação dos sintomas de depressão e mania entre as fases folicular e lútea do ciclo menstrual de 41 mulheres bipolares, em diferentes estados do humor, com idade variando

entre 18 a 45 anos, usando o *National Mental Health Life Chart* (Denicoff et al., 2000). Porém, ao se fazer uma avaliação exploratória, oito (19,5%) mulheres apresentaram significativamente maiores escores de depressão e cinco (12,2%) maiores escores de mania na fase lútea. Sit et al. (2009), ao comparar a oscilação dos sintomas de depressão e mania entre mulheres com idade entre 18 a 45 anos (grupo controle n = 10; bipolares eutímicas n = 6 e bipolares depressivas n = 5), também não observaram diferenças significativas dos sintomas nas duas fases do ciclo menstrual. Nestes três estudos os autores refletem quanto ao possível papel da medicação estabilizadora do humor atenuando esta oscilação como um fator explicativo para os resultados observados.

Outro ponto levantado constantemente na literatura é a relação dos sintomas pré-menstruais com a CR. Novamente, os estudos são inconsistentes do ponto de vista metodológico e apresentam dados controversos. O trabalho de Price e Di-Marzio (1986), retrospectivo, comparando 25 mulheres bipolares com história de CR e 25 controles saudáveis, observou uma maior prevalência de sintomas pré-menstruais nas mulheres bipolares cicladoras rápidas (60% vs. 20%) comparadas com controles saudáveis. Este estudo ainda associou positivamente a intensidade dos sintomas pré-menstruais com um maior número de episódios do humor. Entretanto em dois outros estudos prospectivos esta associação não foi observada. Wehr et al. (1988), com uma coorte de 47 mulheres portadoras de TAB avaliadas por meio dos seus diários do humor, observaram que em apenas 11 mulheres (23,4%) os episódios do humor

tiveram duração similar ao ciclo menstrual. Contudo, uma observação detalhada sobre o ciclo menstrual e os episódios de humor só pode ser feita em duas mulheres. Leibenluft et al. (1999) seguiram 25 mulheres com TAB e CR no último anos por um período médio de 13,7 meses (desvio padrão = 12 meses) com monitorização dos sintomas pré-menstruais e do humor feita por escalas de autorresposta. No geral não houve um efeito significativo do ciclo menstrual no humor. Isoladamente, cinco mulheres mostraram uma tendência para aumento de sintomas de hipomania ou diminuição dos sintomas depressivos, enquanto seis mostraram o inverso.

Estes dados são insuficientes para que possamos fazer qualquer afirmação segura quanto à influência do ciclo menstrual sobre o TAB e justificam a realização de novos estudos. Com esta visão dentro do STEP-BD (Sachs et al., 2003) centralizado no *Bipolar Clinic and Research Program* do Departamento de Psiquiatria do Massachusetts General Hospital, afiliado à Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos, foi desenvolvido um questionário para avaliar questões relativas à vida reprodutiva das mulheres bipolares na entrevista inicial. Os dados referentes à presença de sintomas de oscilação do humor na fase pré-menstrual e sua associação com variáveis sociodemográficas, clínicas, de vida reprodutiva e evolução do TAB foram o foco principal desta Tese.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo 1

Avaliar as diferenças das variáveis sociodemográficas, clínicas e de vida reprodutiva de mulheres com TAB em fase reprodutiva da vida dentro do STEP-BD com EPM dos sintomas depressivos e oscilação do humor e sem exacerbação pré-menstrual dos sintomas depressivos e oscilação do humor em mulheres com TAB no momento de início do estudo.

3.2 Objetivo 2

Comparar o curso prospectivo entre os grupos EPM e SEPM quanto ao tempo em eutímia, tempo para recaída para um episódio clínico segundo o DSM-IV e tempo para recaída subsindrômica, além do número de episódios do humor durante o primeiro ano de seguimento dentro do STEP-BD.

4 HIPÓTESES

4.1 Hipótese 1

O grupo EPM apresentaria um quadro clínico com maior número de comorbidades psiquiátricas, maior número de episódios de humor no ano anterior e menor proporção de eutímia no momento da inclusão no estudo quando comparado com o grupo SEPM.

4.2 Hipótese 2

Participantes do grupo EPM que estavam eutímicas na entrada do estudo apresentariam menor tempo até recaída em um episódio clínico segundo o DSM-IV, assim como recaída subsindrômica quando comparadas com mulheres do grupo SEPM.

5 MÉTODOS

5.1 Casuística

Mulheres bipolares avaliadas dentro do STEP-BD (Sachs et al., 2003) - estudo centralizado no *Bipolar Clinic and Research Program* do Departamento de Psiquiatria do Massachusetts General Hospital, afiliado à Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos. O STEP-BD foi um estudo multicêntrico desenhado para avaliar longitudinalmente pacientes com TAB desenhado de modo a ser uma combinação de estudo naturalístico usando modelos de atendimento padronizados na literatura, concomitante a ensaios clínicos randomizados com o mesmo método de coleta de dados (Sachs et al., 2003).

5.2 Processo de autorização de uso dos dados

Durante o estágio de 15 meses no *Bipolar Clinic and Research Program*, entre os meses de março de 2006 e julho de 2007, a proposta de análise de dados com a justificativa, objetivos e método de análise foi entregue ao Dr. Gary Sachs, investigador principal do STEP-BD. Esta proposta foi delineada com a colaboração da Dra. Hadine Joffe, do *Perinatal and Reproductive Psychiatry Clinical Research Program* da mesma

instituição e sob supervisão do Prof. Dr. Beny Lafer, orientador deste doutoramento e professor do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Após análise do investigador principal, este estudo foi aprovado. Seguiu-se um período de três meses no qual o banco de dados de todo o STEP-BD foi organizado para a análise deste estudo.

O processo de análise de dados foi inicialmente feito em Boston (análises transversais) e posteriormente conduzidos no Brasil dentro do Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN) do Instituto de Psiquiatria do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Durante todo o processo de desenvolvimento das análises e elaboração do artigo científico houve uma intensa troca de e-mails, teleconferências e quatro reuniões presenciais feitas com pelo menos um dos co-autores do artigo científico do Departamento de Psiquiatria do Massachusetts General Hospital.

5.3 Critérios de inclusão e exclusão

5.3.1 Critérios de inclusão

1. Ser do sexo feminino e preencher os critérios diagnósticos do DSM-IV para transtorno bipolar, tipo I, II, SOE e Transtorno

Esquizoafetivo sem restrição ao estado de humor no momento do recrutamento (mania, depressão, estado misto ou eutímia).

2. Idade entre 18 e 40 anos.

5.3.2 Critérios de exclusão

1. Mulheres que foram submetidas a qualquer procedimento cirúrgico no útero e/ou ovários.
2. Ausência de dados sobre irregularidades menstruais e ausência de ciclo menstrual por mais de dois meses, exceto gestação, ao longo da vida e no último ano.
3. Ausência de dados sobre a presença de sintomas depressivos e oscilações do humor próximas à menstruação.

5.4 Instrumentos de avaliação clínica

5.4.1 Mini Internacional Neuropsychiatric Interview - Plus Version 5.0 (MINI) (Sheehan et al., 1998)

Entrevista diagnóstica padronizada, compatível com os critérios do DSM-III-R/IV (APA, 1994) e da Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição (CID-10, OMS, 1992), desenvolvida por pesquisadores do Hospital

Pitié-Salpêtrière de Paris e Universidade da Flórida. Destinada à utilização na clínica e pesquisa em atenção primária e em Psiquiatria, podendo ser utilizada por clínicos após um treinamento rápido. A MINI é organizada em módulos diagnósticos independentes, melhorando a sensibilidade a despeito de um possível aumento de falso-positivos. A MINI tem módulos explorando 17 transtornos do eixo I do DSM-IV, avaliação de risco de suicídio e transtorno de personalidade antissocial. O módulo de Síndrome Psicótica explora os critérios A da esquizofrenia.

5.4.2 *Affective Disorder Evaluation (ADE) - Anexo 1 (Sachs et al., 2003)*

O ADE foi utilizado na entrevista inicial. É uma entrevista semiestruturada para avaliação da história psiquiátrica, com maior detalhamento do TAB e avaliação do estado de humor atual. A história clínica e os diagnósticos de outros transtornos psiquiátricos foram elaborados com base no *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)*.

5.4.3 *Menstrual History Questionnaire (MHQ) - Anexo 2*

O MHQ foi especialmente desenvolvido para o STEP-BD com o objetivo de explorar a vida reprodutiva da mulher: idade de menarca, sintomas pré-menstruais nos primeiros cinco anos pós-menarca, presença de sintomas do humor durante a gestação, período puerperal e sob uso de CH de utilização. Ainda foi pesquisado o padrão atual dos ciclos menstruais

quanto à ciclicidade e à data da última menstruação, uso atual de CH e a presença de sintomas pré-menstruais (choro fácil, irritabilidade/raiva, aumento do apetite, edema, falta de energia, depressão, ansiedade/tensão, dor abdominal, oscilação do humor, diminuição do interesse em atividades, insônia/hipersônia, mastalgia, sentimento de perda de controle e dificuldade de concentração).

5.4.4 *Clinical Monitoring Form (CMF)* - Anexo 3 (Sachs et al., 2002)

O CMF foi desenvolvido para avaliar as condições clínicas dos pacientes nas consultas de acompanhamento do STEP-BD. Este instrumento é focado no estado do humor, resposta ao tratamento e efeitos adversos. A avaliação do estado do humor é uma versão modificada da aplicação do módulo do humor do SCID e foi validada por Sachs et al. (2002). Também utilizada no ADE, esta avaliação é feita por meio de um sistema de escores dos sintomas que varia de -2 pontos a +2 pontos, de acordo com o sintoma questionado e intensidade apresentada (ausente = 0; questionável, leve, raro = 0,25; leve, claramente presente mas não preenchendo os critérios do DSM-IV = 0,5; moderado e preenchendo os critérios do DSM-IV = 1; intenso = 1,5; e grave = 2). O estado clínico do humor é definido segundo o preenchimento dos critérios principais do DSM-IV para um episódio do humor atual descritos abaixo (Tabela 1).

TABELA 1 - Critérios para definição dos estados clínicos do humor utilizados no STEP-BD e aplicados no ADE e CMF

Preenchendo critérios clínicos para episódio atual do humor segundo o DSM-IV		
	Número de sintomas de depressão ou elevação do humor	Estado clínico
Depressão	≥ 5 sintomas moderados	Depressão
Mania	≥ 3 sintomas moderados	Mania
Hipomania	≥ 3 sintomas moderados, sem preencher critério de tempo e/ou comprometimento funcional	Hipomania
Depressão e Mania	≥ 3 sintomas moderados de elevação	Estado Misto
	≥ 5 sintomas moderados de depressão	
NÃO preenchendo critérios clínicos para episódio atual do humor segundo o DSM-IV		
Eutímico após o último episódio	Sintomas associados de depressão ou mania	Estado clínico
Não	≥ 3 sintomas moderados	Sintomático
Não	≤ 2 sintomas moderados	Recuperando
Sim, e tendo recebido status recuperando por oito ou mais semanas	≤ 2 sintomas moderados	Eutímico
Sim	≥ 3 sintomas moderados	Piorando

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

5.5 Definições e grupos utilizados

Consistente com o regime estatístico de convenção de que não mais do que uma covariável pode ser incluída a cada 10-20 participantes nos modelos de regressão (Stevens, 1992) foram criados grupos segundo características e importância clínica de algumas variáveis.

5.5.1 Exacerbação pré-menstrual

Para serem classificadas nos dois grupos (EPM e SEPM), as pacientes deveriam ter respondido a duas perguntas sobre mudanças pré-menstruais do humor:

1- Atualmente, você tipicamente apresenta sintomas de depressão em torno do seu período menstrual?

2- Atualmente, você tipicamente apresenta oscilações do humor em torno do seu período menstrual?

Elas foram classificadas no grupo com EPM no caso de resposta afirmativa a pelo menos uma das questões. O MHQ foi aplicado desconsiderando a fase do ciclo menstrual atual e com menos de uma semana de diferença do ADE para se poder avaliar a sua relação com os escores das escalas de humor.

5.5.2 Grupos de estado clínico

Os oito estados clínicos definidos pelos critérios de avaliação do STEP-BD foram reduzidos a cinco: Depressão, Mania/Hipomania, Misto, Subsindrômico (sintomático + piorando) e Recuperado (recuperado + recuperando). A inclusão do estado clínico recuperando no grupo Recuperado foi feita segundo a convenção adotada pelos pesquisadores principais do STEP-BD, baseada no fato de este estado preencher critério

para remissão quanto ao número de sintomas, mesmo sem atingir o critério de recuperação pelo tempo de evolução.

5.5.3 Definição para recaída e recaída expandida utilizadas na avaliação longitudinal

Recaída foi definida de acordo com os critérios do DSM-IV e com os itens adotados no CMF: preenchimento dos critérios para mania, hipomania, depressão e estado misto após recuperação (eutimia por mais de oito semanas). O critério de recaída expandida foi elaborado baseado na associação entre estados subsindrômicos com maior prejuízo funcional e evolução clínica em pacientes com TAB e utilizado em outros estudos do STEP-BD, já citados na introdução deste estudo (item 2.1, p. 6). Foi definido pela presença de pelo menos três sintomas moderados, sem preencher os critérios de episódio definido pelo DSM-IV, não importando se o paciente apresentou eutimia após o último episódio; corresponde aos estados clínicos “sintomático” ou “piorando” definidos no STEP-BD., assim, possibilitando uma avaliação mais sensível do potencial efeito da EPM na evolução do TAB.

5.5.4 Grupos de tratamento farmacológico

Para ajustar o uso de medicamentos psicotrópicos como potenciais confundidores os estabilizadores de humor e anticonvulsivantes (lítio, valproato, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina) e a segunda

geração de antipsicóticos (olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, ziprazidona) foram agrupados e denominados como grupo-estabilizador do humor e antipsicóticos de segunda geração (EH+AP2G). Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptura da serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina e citalopram) e com duplo mecanismo de inibição de recaída, noradrenalina e serotonina (venlafaxina) foram agrupados em um grupo apenas (ISRS+ISRNS).

5.6 Análise dos dados

5.6.1 Variáveis analisadas

- Demográficas: idade, raça, estado civil, escolaridade
- Características clínicas relacionadas ao TAB: idade de início, polaridade do primeiro episódio, CR, número de episódios depressivos no ano passado, número de episódios de mania no ano passado, total de episódios no ano passado, estado de humor atual, comorbidade psiquiátrica atual (transtornos ansiosos, dependência/abuso álcool e drogas, TEPT, Transtorno obsessivo-compulsivo e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade - TDAH).
- Medicação em uso: estabilizadores do humor, antipsicóticos típicos e atípicos, antidepressivos (inibidores seletivos de recaptação de serotonina e outros) e uso de CH.

- História menstrual: idade de menarca, sintomas depressivos e instabilidade do humor nos primeiros cinco anos após a menarca, alteração do humor com o uso de CH, alteração do humor durante a gestação, alteração do humor no período puerperal e irregularidade do ciclo menstrual.

5.6.2 Metodologia estatística

5.6.2.1 Hipótese 1

Objetivando verificar se as características sociodemográficas, menstruais e clínicas foram homogêneas em uma coorte de mulheres com TAB segundo o estado de humor (depressão, mania, estado misto e eutímia), foi realizada inicialmente uma análise exploratória dos dados por meio do cálculo de medidas quantitativas com distribuição normal. Foi utilizado o Teste t de Student para amostras independentes e, quando não houve normalidade, foi utilizado o teste de Mann-Whitney (Bussab e Morettin, 2002). Para as variáveis qualitativas foram construídas tabelas de contingência, e realizado o teste Qui-quadrado. Quando alguma categoria apresentou $n < 5$, foi utilizado o teste exato de Fisher (Hollander e Wolfe, 1999). Quando houve mais que duas categorias e estas apresentavam uma ordenação de intensidade foi utilizado o teste de Cochran –Armitage para verificar a independência entre os grupos.

5.6.2.2 Hipótese 2

Foram estimadas curvas de sobrevivência comparando os grupos com EPM e SEPM para o tempo em eutímia e tempo em estado não eutímico (mania/hipomania, depressão, estado misto) utilizando o estimador de Kaplan-Meier e as curvas comparadas segundo a estatística de logrank. Posteriormente, um modelo de regressão de Cox foi realizado para ajustar em relação a possíveis fatores de confusão.

5.6.2.3 Análises *post hoc*

Em função dos resultados observados, realizamos algumas análises *post hoc*. A primeira foi a avaliação da prevalência da EPM em função do tipo de medicação utilizada (item 6.6.1). Em virtude das diferenças de utilização dos medicamentos entre os grupos e a observação de alguns autores (Karadag et al., 2005; Shivakumar et al., 2008; Sit et al., 2009), a título de exploração dos fatores que pudessem fazer parte dos modelos de regressão e avaliação de risco esta análise foi feita. A segunda, para avaliar os fatores de risco para EPM por meio de uma regressão logística utilizando o método *stepwise* (item 6.6.2). Esta análise também foi feita com o objetivo de se avaliar fatores que pudessem fazer parte dos modelos de regressão e avaliação de risco além de se buscar possíveis variáveis preditoras de EPM. E, finalmente, a terceira para avaliação da presença da EPM nos sintomas depressivos e de elevação do humor durante o período de seguimento por meio do método do modelo misto de análise de medidas repetidas (item 6.6.3).

Esta terceira análise com a intenção de se tentar avaliar a significância da EPM na intensidade dos sintomas do humor de um modo quantitativo. Após a análise de estrutura de variância, o método de autorregressão (AR1) apresentou o menor número de informação de valor Schwarz Bayseano, sendo então o escolhido (West et al., 2006). As medida mensais dos escores de depressão e elevação definiram a matriz de repetição. As participantes foram consideradas como os efeitos randomizados. A EPM e os meses de avaliação, bem como a interação entre elas foram considerados os fatores do modelo. Os escores de elevação e depressão foram considerados as variáveis de resposta e analisados separadamente.

As decisões foram baseadas em um nível de 5% de significância.

Os programas estatísticos utilizados foram o SPSS v.14.0. e o R v.2.5.0.

5.7 Procedimentos

5.7.1 Consentimento informado

O consentimento informado escrito foi obtido de todos os participantes e todos os procedimentos de estudo foram aprovados pelo *Institutional Review Board* dos centros de pesquisa participantes STEP-BD e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

5.7.2 Seleção das participantes

Partiu-se de uma amostra de 2.194 mulheres com TAB I, II, SOE e Transtorno Esquizoafetivo; 1.211 tinham idade entre 18 a 40 anos, definindo nosso primeiro corte. Dentro deste grupo foram excluídas inicialmente 279 mulheres que não responderam o questionário. Das restantes, 932 mulheres, foram excluídas 141 que relataram ter sido submetidas a um procedimento cirúrgico nos ovários e/ou útero (o desenho do questionário não nos permite determinar o tipo de cirurgia) e mais 72 mulheres que não forneceram qualquer informação sobre seus ciclos menstruais atuais. A análise final, portanto, foi realizada com 706 (58,3% da amostra) mulheres com idade entre 18 e 40 anos. As participantes que responderam afirmativamente a pelo menos uma das questões referentes à EPM foram classificadas como pertencentes ao grupo EPM, ao passo que aquelas que responderam negativamente às duas perguntas compuseram o grupo SEPM. Ao final, do grupo de 706 mulheres, 490 (69,4%) preencheram os critérios para o grupo EPM e 216 (24,2%) para o grupo SEPM.

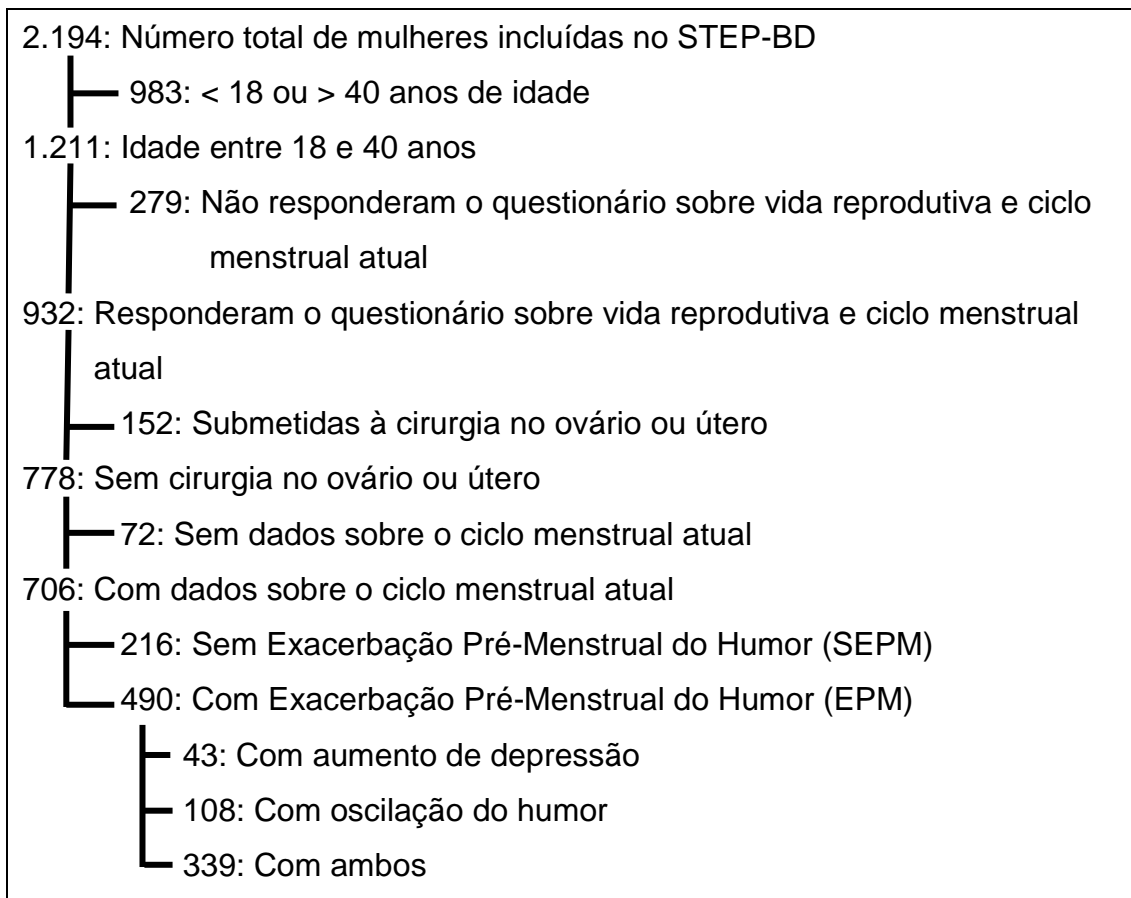


FIGURA 2 - Procedimento de seleção das pacientes

5.7.3 Seguimento

O protocolo do STEP-BD previa uma avaliação a cada três meses, no mínimo, sem restrição ao número de visitas, dependendo da indicação clínica ou se também estavam participando em algum dos estudos secundários. Em cada visita, o CMF era aplicado e as condutas terapêuticas eram feitas seguindo os procedimentos padronizados no estudo.

6 RESULTADOS

6.1 Dados sociodemográficos (Tabela 2)

Não foram encontradas diferenças significativas nas características sociodemográficas entre os grupos EPM e SEPM, exceto para o estado civil entre os grupos, com as mulheres no grupo EPM apresentando maiores taxas de divórcio/separação e menores taxas entre as participantes que nunca se casaram. A idade média das participantes foi de 29,8 anos (d.p. = 6,2). Quase todas as participantes eram caucasianas e com a maioria tendo concluído o equivalente ao Ensino Médio (*High School*); metade tinha um trabalho em tempo integral.

TABELA 2 - Comparação dos dados sociodemográficos entre os grupos EPM e SEPM na entrada do STEP-BD

	EPM	SEPM	p
Idade (média, d.p., anos)	30 (25-36)	29 (24-35)	0,30
Caucasianas	91,6 % (449/490)	87,0% (188/216)	0,06
Ensino Médio ou mais	96,7 % (469/486)	97,2 % (210/216)	0,72
Estado civil			0,03
Nunca casou	48,4% (235/486)	59,3% (128/216)	
Casada	31,3% (152/486)	28,2% (61/216)	
Divorciada/Separada	20,0% (97/486)	12,0% (26/216)	
Trabalho em tempo integral	47,7% (231/490)	50,5% (107/216)	0,51

EPM = Exacerbação pré-menstrual; SEPM = Sem Exacerbação pré-menstrual; d.p. = desvio padrão

6.2 Características psiquiátricas de entrada: estado clínico, comorbidade psiquiátrica e uso de medicamentos (Tabelas 3 e 4)

Não houve diferença entre os grupos na proporção de participantes que preencheram critérios para TAB I, II, SOE, ou esquizoafetivo (Tabela 3), sendo que o TAB I foi o mais prevalente. O estado clínico na entrada do estudo diferiu significativamente entre os grupos. Participantes do grupo EPM apresentaram menor prevalência para eutímia e mania/hipomania, valores próximos para estado misto e estado subsindrômico e maior para depressão e em recuperação. Na entrada do estudo, houve uma diferença significativa no número total de episódios de doença bipolar que os grupos relataram vivenciar durante o ano anterior - o grupo EPM apresentou um número maior. Essa diferença também foi observada quando o número de episódios relatados no ano anterior foi analisado de acordo com a frequência de categorias de número de episódios (nenhum, 1-3 e ≥ 4 episódios). O grupo EPM apresentou maior prevalência de CR, menor prevalência na categoria de 1 a 3 episódios e aproximadamente a mesma prevalência de mulheres que relataram estar eutímicas no ano anterior.

Comparado com o grupo SEPM, as mulheres com EPM tiveram taxas mais altas de comorbidades psiquiátricas (RC = 1,54; IC95% = 1,11-2,14), incluindo para qualquer transtorno de ansiedade (RC = 1,43; IC95% = 1,02-1,99) e TDAH (RC = 1,92; IC95% = 1,02-3,60) e uma tendência para qualquer transtorno de uso de drogas e/ou álcool. No que diz respeito à medicação

utilizada na entrada do estudo, o grupo EPM significativamente estava fazendo menor uso de qualquer medicação psiquiátrica (RC = 0,62, IC95% = 0,39-0,98), de estabilizador do humor/antipsicóticos de segunda geração (RC = 0,63; IC95% = 0,42-0,94) ou de um antidepressivo ISRS/ISRNS (RC = 0,63; IC95% = 0,44-0,89).

TABELA 3 - Comparação entre os grupos EPM e SEPM da classificação do TAB, estado clínico e número de episódios no último ano na entrada do STEP-BD

	EPM	SEPM	p
Classificação do TAB			0,49
Bipolar I	62,4% (306/490)	61,1% (132/216)	
Bipolar II	30,6% (150/490)	34,7% (75/216)	
Bipolar SOE	6,1% (30/490)	3,7% (8/216)	
TAB esquizoafetivo	0,8% (4/490)	0,5% (1/216)	
Estado clínico			< 0,01
Eutímico	15,7% (77/490)	29,6% (64/216)	
Recuperando	21,6% (106/490)	17,1% (37/216)	
Depressão	32,0% (157/490)	24,1% (52/216)	
Mania/Hipomania	5,9% (29/490)	7,9% (17/216)	
Misto	10,4% (51/490)	9,3% (20/216)	
Subsindrômico (piorando, sintomático)	14,3% (70/490)	12,0% (26/216)	
Características do TAB			
Idade do primeiro episódio (mediana, IIQ*)	14 (11-17)	16 (12-18)	0,06
Número total de episódios no último ano	3 (2-7)	3 (1,5-6)	< 0,01
Depressão (mediana, IIQs)	2 (1-3)	1 (1-3)	0,08
Mania/Hipomania (mediana, IIQs)	2 (1-3)	1 (0-3)	0,01
Categorias – número de episódios no último ano			0,03
0	5,3% (21/395)	8,6% (16/185)	
1-3	46,8% (185/395)	54,6% (101/185)	
≥ 4	47,8% (189/395)	36,8% (68/185)	

EPM = Exacerbação pré-menstrual; SEPM = Sem Exacerbação pré-menstrual; IIQs – intervalo Interquartil

TABELA 4 - Comparação entre os grupos EPM e SEPM da prevalência de comorbidade psiquiátrica e medicação psiquiátrica em uso na entrada do STEP-BD

	EPM (n = 490)	SEPM (n = 216)	p
Comorbidade psiquiátrica			
Qualquer comorbidade	57,5% (267/464)	46,9% (97/207)	0,01
Qualquer transtorno ansioso	47,3% (222/469)	38,6% (80/207)	0,04
Qualquer transtorno de uso de drogas/álcool	11,7% (56/477)	6,6% (14/213)	0,05
TDAH	23,6% (111/475)	16,8% (35/213)	0,04
Farmacoterapia			
Qualquer medicação	80,5% (392/487)	86,9% (186/214)	0,04
ISRS/ISRNS	25,7% (125/487)	35,5% (76/214)	0,01
EH/AP2G	74,9% (365/487)	82,7% (177/214)	0,02

EPM = Exacerbação pré-menstrual; SEPM = Sem Exacerbação pré-menstrual; TDAH = Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; ISRS/ISRNS = Inibidor seletivo de recaptção de serotonina/ Inibidor seletivo de recaptção de serotonina e noradrenalina; EH/AP2G = Estabilizador de humor e/ou antipsicótico de segunda geração

6.3 Características de vida reprodutiva e sintomas relacionados (Tabela 5)

Enquanto a idade da menarca não diferiu entre os dois grupos, mulheres do grupo EPM relataram mais depressão e/ou oscilação do humor nos primeiros cinco anos após a menarca (RC = 4,43; IC95% = 3,12-6,28). O grupo EPM também relatou uma maior prevalência de ciclos menstruais anormais (RC = 1,48, IC95% = 1,03-2,13) e sintomas do humor quando em

uso de CH (RC = 3,36; IC95% = 1,61-7,00). O grupo EPM apresentou um número maior de mulheres que engravidaram, mas um menor número de gestações. Entre as mulheres que tiveram pelo menos uma gestação, o grupo EPM relatou mais alterações de humor durante a gestação (RC = 2,01; IC95% = 1,23-3,29), mas não durante o período pós-parto.

A fase do ciclo menstrual em que as participantes responderam ao MHQ foi possível de ser feita apenas entre as mulheres que relataram apresentar um ciclo menstrual regular (EPM n = 328, 66,9%; SEPM n = 162, 75,0%). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na proporção de mulheres que completaram o questionário durante a fase pré-menstrual (EPM n = 114; 40,0% vs. SEPM n = 56; 46,1%, p = 0,24).

TABELA 5 – Características da vida reprodutiva e sintomas relacionados

	EPM (n = 490)	SEPM (n = 216)	p
Idade de menarca	12 (11,25-13,0)	12 (12-13,25)	0,07
Depressão ou oscilação do humor nos primeiros cinco anos após a menarca	77,3% (367/475)	43,4% (89)	< 0,01
Ciclo menstrual anormal atual (< 25 ou > 35 dias)	33,1% (162/490)	25,0% (54/216)	0,03
Uso atual de pílulas anticoncepcionais	22,2% (109/490)	24,7% (53/215)	0,48
Sintomas do humor com uso de contraceptivo hormonal atual	52,8% (56/106)	25,0% (13/52)	< 0,01
Número de gestações	1 (1-2)	2 (1-2)	< 0,01
Número de filhos	0 (0-1)	0 (0-1)	< 0,01
Sintomas do humor intensos durante a gestação	60,3% (144/260)	38,2% (34/89)	< 0,01
Sintomas do humor intensos no puerpério	61,7% (129/209)	52,9% (37/70)	0,19

EPM = Exacerbação pré-menstrual; SEPM = Sem Exacerbação pré-menstrual

6.4 Sintomas pré-menstruais

Na avaliação da prevalência geral dos sintomas foi observada uma grande variação, sem haver uma tendência entre sintomas físicos e mentais: insônia/hipersônia = 27,5%, dificuldades de concentração = 35,7%, perda de interesse = 37,8%, perda de controle = 44,9%, ansiedade = 52,6%, perda de energia = 56,7%, choro fácil = 58,9%, interferência nas atividades = 61,2%, mastalgia = 61,5%, dor abdominal = 68,1%, aumento de apetite = 68,4%, irritabilidade/raiva = 72,9% e edema = 75,5%. Ao se comparar as diferenças entre os grupos (Tabela 6), foram observadas variações significativas em todos os sintomas pré-menstruais avaliados. As maiores diferenças foram observadas nos sintomas mentais, enquanto as menores foram observadas nos sintomas físicos. Ao se avaliar as RCs, o mesmo foi observado, com exceção de insônia/hipersônia, que aparece como o quinto sintoma atrás de perda de controle, dificuldade de concentração, perda de interesse e ansiedade/tensão.

TABELA 6 – Prevalência, diferença, significância, razão de risco (IC95%) dos sintomas pré-menstruais entre o grupo EPM e SEPM (ordem crescente de diferença)

Sintoma	EPM	% EPM	SEPM	% SEPM	Diferença	p	RC	IC 95%
Mastalgia	318	64,90	116	53,70	11,19	0,006	1,37	1,10-1,71
Dor abdominal	353	72,04	128	59,26	12,78	0,001	1,47	1,18-1,83
Edema	395	80,61	138	63,89	16,72	< 0,001	1,74	1,40-2,17
Aumento do apetite	370	75,51	113	52,31	23,20	< 0,001	1,97	1,59-2,45
Insonia/Hipersônia	180	36,73	14	6,48	30,25	< 0,001	5,49	3,28-9,19
Perda de energia	341	69,59	59	27,31	42,28	< 0,001	3,48	2,68-4,51
Dificuldades de concentração	241	49,18	11	5,09	44,09	< 0,001	10,30	5,75-18,60
Choro fácil	355	72,45	61	28,24	44,21	< 0,001	3,65	2,82-4,71
Perda de interesse	254	51,84	13	6,02	45,82	< 0,001	9,52	5,55-16,33
Irritabilidade/raiva	430	87,76	85	39,35	48,40	< 0,001	4,15	3,34-5,15
Interferência atividades	382	77,96	50	23,15	54,81	< 0,001	5,19	3,93-6,86
Perda de controle	303	61,84	15	6,94	54,89	< 0,001	10,89	6,57-18,20
Ansiedade/tensão	347	70,82	24	11,11	59,71	< 0,001	8,87	5,96-13,20

EPM = Exacerbação pré-menstrual; SEPM = Sem Exacerbação pré-menstrual; CR = Ciclagem Rápida; IC95% = Intervalo de confiança de 95%

6.5 Avaliação prospectiva

6.5.1 Grupo de seguimento

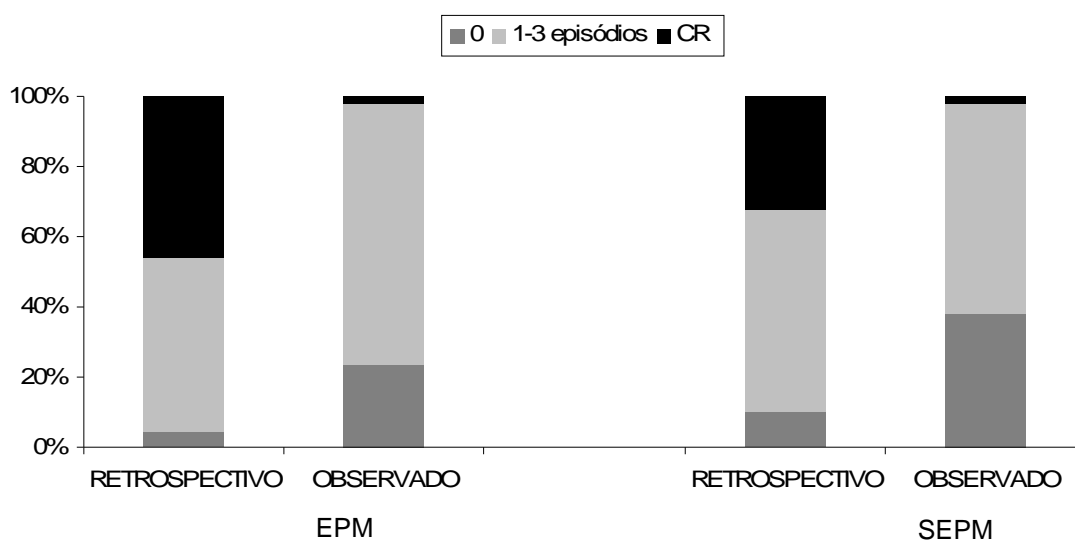
Da amostra inicial, 293 (41,5%) mulheres foram avaliadas prospectivamente por um período de um ano, incluindo 191 (65,2%) do grupo EPM e 102 (34,8%) do grupo SEPM. O número de avaliações durante o período de seguimento foi semelhante nos dois grupos (EPM-mediana 6,0, Intervalo Interquartil (IIQ) 3,75-9,0 vs. SEPM-mediana 6,0, IIQ 4,0-9,0, $p = 0,65$). Diferenças significativas foram observadas quanto ao estado clínico

inicial ($p < 0,001$), com o grupo EPM apresentando mais depressão (EPM = 34,0% vs. SEPM = 18,6%), mais estados subsindrômicos (EPM = 39,3% vs. SEPM = 30,4%), menos mania/hipomania (EPM = 4,2% vs. SEPM = 8,8%) e recuperado (EPM = 14,1% vs. SEPM = 34,3%). O grupo EPM ainda estava fazendo menor uso de ISRS/ISRNS (EPM = 23,7% vs. SEPM = 40,2%, $p = 0,003$, RR = 0,46, IC95% = 0,28-0,78), mas não em relação à associação EH+AP2G (EPM = 78,9% vs. SEPM = 83,3%, $p = 0,36$). Quanto às características da vida reprodutiva, o grupo EPM relatou mais presença de sintomas do humor durante a gestação (EPM = 59,6% vs. SEPM = 40,9%, $p = 0,04$; RC = 2,13, IC95% = 1,03-4,41) e queixas de sintomas depressivos/instabilidade do humor nos primeiros cinco anos após a menarca (EPM = 77,7% vs. SEPM = 43,2%, $p < 0,001$; RC = 4,48, IC95% = 2,69-7,80) e quando sob uso de pílulas anticoncepcionais (PME = 54,2% vs. 36,6%, $p = 0,01$, RC = 2,05, IC95% = 1,18-3,55).

6.5.2 Número de episódios (Figura 3)

Quando o número de episódios do humor (mania/hipomania, misto, ou depressão) foi avaliado prospectivamente utilizando a CMF, os dois grupos apresentaram uma sensível redução quanto às prevalências relatadas na entrada do estudo, correspondentes ao ano anterior (Figura 3). O grupo EPM continuou a ter mais episódios do que o grupo SEPM (EPM-mediana = 1,0; IIQ 1,0-2,0 vs. SEPM-mediana = 0; IIQ 0-1,0, $p < 0,001$), uma diferença que também foi observada quando o número de episódios foi analisado de acordo com a distribuição da frequência de categorias de

número de episódios ($p = 0,01$). As mulheres que relataram EPM apresentaram uma maior prevalência na categoria 1-3 episódios (EPM = 73,8%, vs. SEPM = 55,9%), menor prevalência de não apresentarem episódios (EPM = 24,1% vs. SEPM = 42,2%) e a mesma susceptibilidade de apresentarem CR (EPM = 2,1 % vs. SEPM = 2,0%).



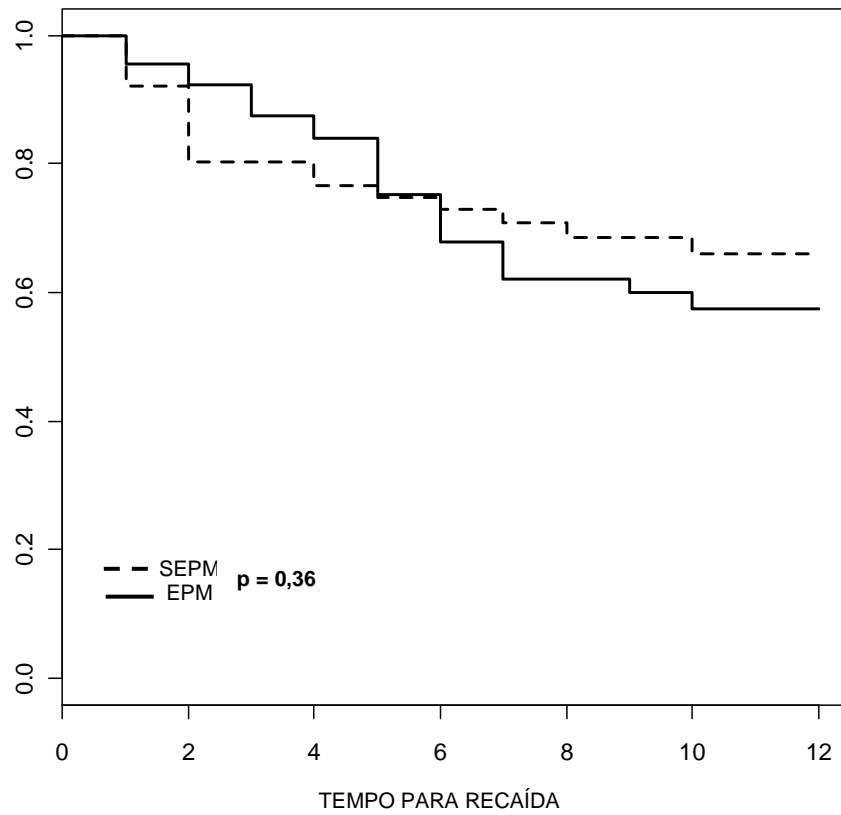
CR = Ciclagem rápida; EPM = Exacerbação pré-menstrual; SEPM = Sem Exacerbação pré-menstrual

FIGURA 3 - Distribuição das categorias (%) de episódios nos grupos EPM e SEPM no ano anterior e no ano observado

6.5.3 Tempo e tipo de recaída entre as participantes eutímicas na entrada do estudo (Figura 4A e 4B)

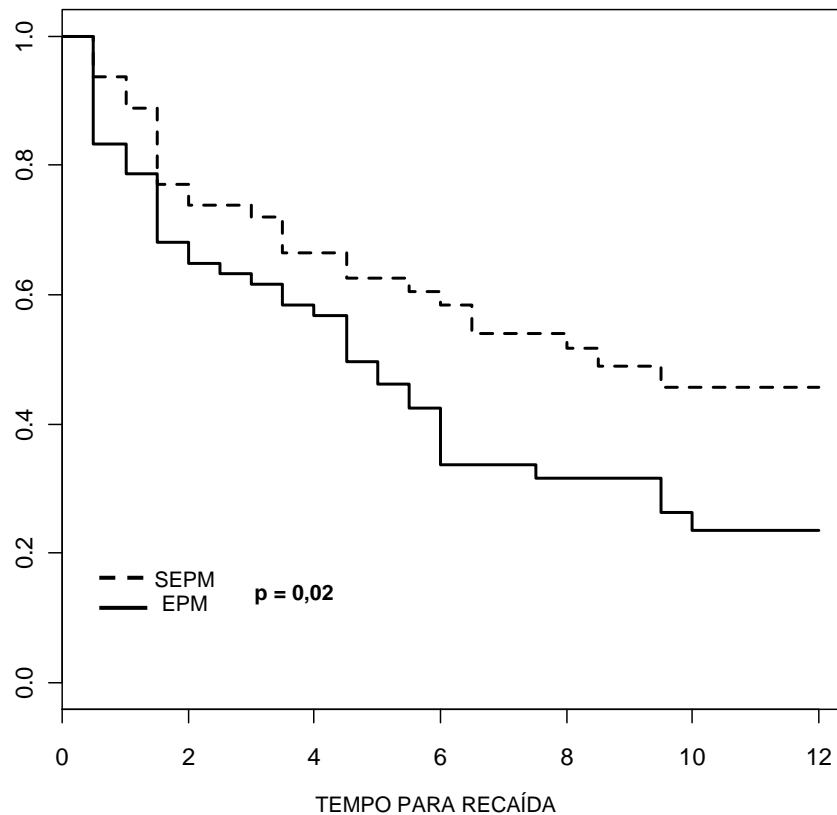
Uma análise de sobrevivência foi realizada entre as mulheres que se apresentaram eutímicas na avaliação inicial e tiveram pelo menos uma avaliação adicional no período de acompanhamento (EPM $n = 66$, SEPM $n = 63$). Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto às

características clínicas e reprodutivas observadas na amostra completa, com exceção da queixa de presença de sintomas depressivos e de instabilidade do humor nos primeiros cinco anos após a menarca (EPM = 71,9% vs. SEPM = 45,8%; $p = 0,003$; RC = 3,03; IC95% = 1,43-6,40). No tocante à mudança de medicação utilizada neste grupo durante o período observado, também não houve diferença significativa (EPM = 16,9% vs. SEPM = 11,1%, $p = 0,34$). Quando o tempo para recaída foi comparado, não houve diferença entre os grupos ($p = 0,36$; Figura 4A), bem como a sua prevalência (EPM $n = 18$; 27,3% vs. SEPM $n = 19$; 30,2%, $p = 0,72$). No entanto, em relação ao tempo para a recaída expandida foi observada uma diferença significativa entre os grupos ($p = 0,02$) (Figura 4B). A mediana do tempo de recaída expandida das mulheres do grupo EPM foi de 4,5 meses, em comparação com 8,5 meses para o grupo SEPM. Houve uma tendência à significância ($p = 0,05$) ao se analisar o tipo de recaída. Em relação ao grupo SEPM, as mulheres do grupo EPM apresentaram uma maior tendência para recaídas com episódio subsindrômico (EPM = 60,9% vs. SEPM = 36,7%), menor para episódios de hipomania/mania e mistos (EPM = 10,9% vs. SEPM = 30,0%) e próximas para episódios de depressão (EPM = 28,3% vs. SEPM = 33,3%).



EPM = Exacerbação pré-menstrual; SEPM = Sem Exacerbação pré-menstrual

FIGURA 4A - Análise de sobrevivência para recaída dos grupos EPM e SEPM



EPM = Exacerbação pré-menstrual; SEPM = Sem Exacerbação pré-menstrual

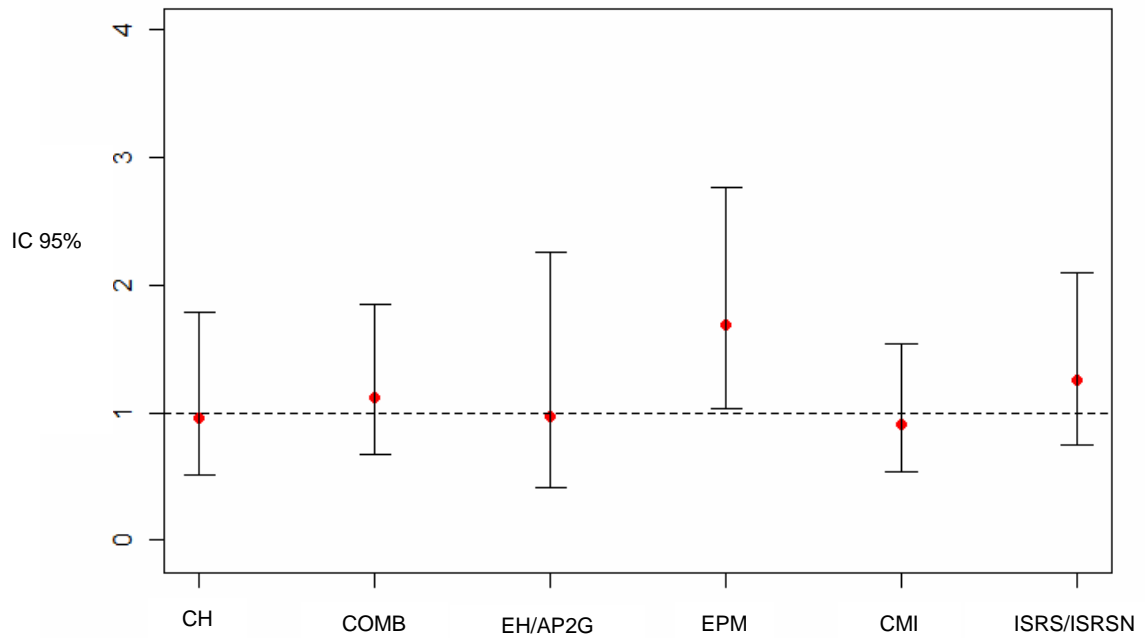
FIGURA 4B - Análise de sobrevivência para recaída expandida dos grupos EPM e SEPM

6.5.4 Avaliação do risco de recaída expandida

Para avaliar o risco de recaída entre os grupos foram construídos modelos de regressão. No primeiro modelo foram usadas as seguintes covariáveis: EPM, ciclos menstruais irregulares, uso presente de contraceptivos hormonais, comorbidades psiquiátricas, uso atual de

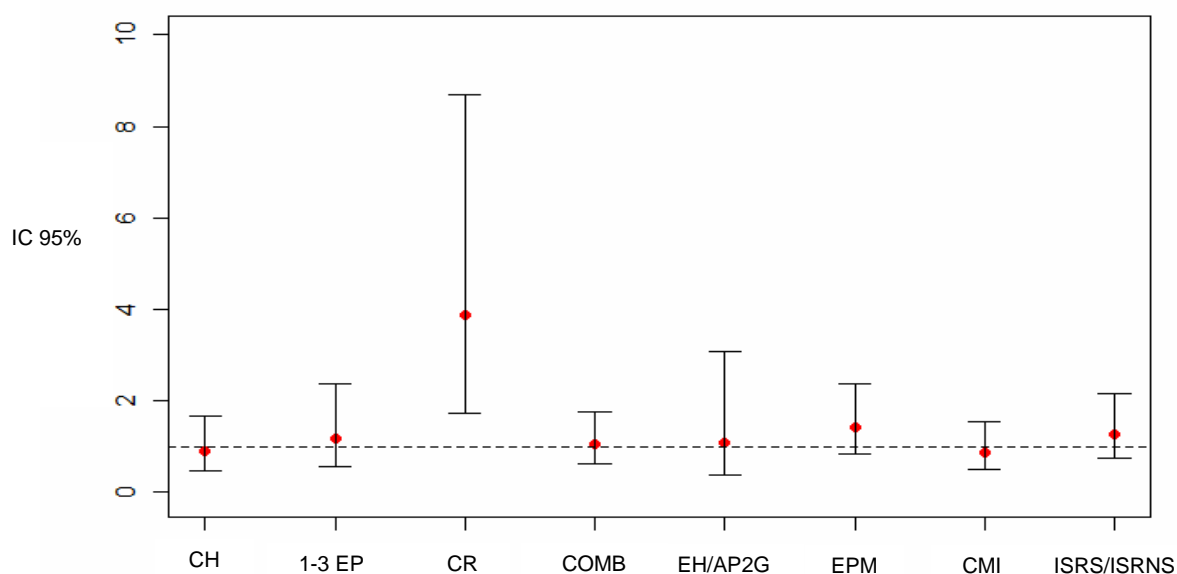
ISRS/ISRNS e estabilizadores de humor/antipsicóticos de segunda geração. A EPM foi o único fator preditivo para o tempo de recaída expandida durante o período de acompanhamento (RR = 1,7; IC95% = 1,04-2,8; $p = 0,04$; Figura 5A).

Ao se acrescentar o número de episódios notificados durante o ano anterior, nenhum na sua forma de categorias (1-3 e ≥ 4 episódios) ao modelo, o efeito significativo de EPM foi perdido (RR = 1,4, IC95% = 0,8-2,4; $p = 0,19$) (Figura 5B). Neste modelo, o número de episódios relatados no ano anterior se tornou o único preditor significativo de tempo de recorrência (RR = 3,9; IC95% = 1,7-8,7; $p = 0,001$). A categoria de CR (4 ou mais episódios) foi a que apresentou significância (Figura 5B). Os resultados deste segundo modelo permaneceram inalterados quando a categoria de episódios (nenhum, 1-3 e ≥ 4 episódios) foi dicotomizada em duas categorias (< 4 episódios e ≥ 4 episódios).



CH = Contraceptivo hormonal; COMB - Comorbidade psiquiátrica; EPM - Exacerbação pré-menstrual do humor; EH/AP2G = Estabilizador de humor e/ou antipsicótico de segunda geração; CMI = Ciclo menstrual irregular; ISRS/ISRSN = Inibidor seletivo de recaptção de serotonina/ Inibidor seletivo de recaptção de serotonina e noradrenalina

FIGURA 5A - Razão de risco e intervalo de confiança de 95% do modelo de regressão de Cox para o tempo para recaída expandida das mulheres em eutímia no início do seguimento, sem o número de episódios do ano anterior como covariável



CH = Contraceptivo hormonal; 1-3 EP = 1 a 3 episódios do humor no ano anterior; CR = Ciclagem rápida; COMB = Comorbidade psiquiátrica; EPM = Exacerbação pré-menstrual do humor; EH/AP2G = Estabilizador de humor e/ou antipsicótico de segunda geração; CMI = Ciclo menstrual irregular; ISRS/ISRNS – Inibidor seletivo de recaptção de serotonina/ Inibidor seletivo de recaptção de serotonina e noradrenalina

FIGURA 5B - Razão de risco e intervalo de confiança de 95% do modelo de regressão de Cox para o tempo para recaída expandida das mulheres em eutímia no início do seguimento, incluindo o número de episódios do ano anterior como covariável.

6.6 Análises *post hoc*

6.6.1 Prevalência da EPM e medicação utilizada

Como foram observadas diferenças da medicação utilizada e a sugestão feita por alguns autores (Karadag et al., 2005; Shivakumar et al., 2008; Sit et al., 2009) de que mesmo os estabilizadores do humor poderiam

ter um impacto significativo na EPM, esta variação foi então avaliada. A análise segundo a medicação utilizada observou diferenças, apesar da grande variação do tamanho dos grupos: sem medicação = 77,2% (95/123); apenas ISRS/ISRNS = 75,0% (27/36); apenas EH = 71,1% (165/232); apenas AP2G = 75% (15/20); associação de EH+AP2G = 66,0% (68/103); associação de EH+AP2G+ISRS/ISRNS = 65,0% (39/60), associação de EH+ISRS/ISRNS = 62,5% (70/112) e associação de AP2G+ISRS/ISRNS = 53,3% (8/15).

6.6.2 Avaliação de fatores de risco para EPM

O modelo inicial para a análise de regressão logística foi elaborado a partir das variáveis clínicas e reprodutivas que se mostraram significativamente diferentes entre os grupos da análise transversal (estado clínico de entrada no estudo, comorbidade psiquiátrica, categoria do número de episódios no último ano, uso atual de estabilizadores do humor, uso atual de antipsicóticos de segunda geração, uso atual de ISRS/ISRNS, depressão ou oscilação do humor nos primeiros cinco anos após a menarca, ciclo menstrual irregular, sintomas do humor com uso de contraceptivos hormonais, sintomas do humor intensos durante a gestação) e variáveis que não apresentaram diferenças entre os grupos, mas apresentam interesse clínico (tipo de transtorno bipolar, uso atual de contraceptivo hormonal, fase do ciclo menstrual no momento de resposta ao questionário). Com estas variáveis, chegamos a um grupo de 110 mulheres, 78 (71%) do grupo EPM e 32 (29%) do grupo SEPM. Ao se comparar as variáveis incluídas no

modelo entre os grupos, observamos inicialmente que 100% apresentavam ciclo menstrual regular. Diferenças significativas entre os grupos foram observadas para as seguintes variáveis: uso atual de contraceptivos hormonal (EPM = 16,7% vs. SEPM = 34,4%, $p = 0,041$, RC = 0,38, IC95% = 0,15-0,98), depressão ou oscilação do humor nos primeiros cinco anos após a menarca (EPM = 76,9% vs. SEPM = 43,8%, $p = 0,001$, RC = 1,62, IC95% = 1,79-10,28) e uso atual de ISRS/ISRNS (EPM = 17,9% vs. SEPM = 37,5%, $p = 0,03$, RC = 0,52, IC95% = 0,29-0,91).

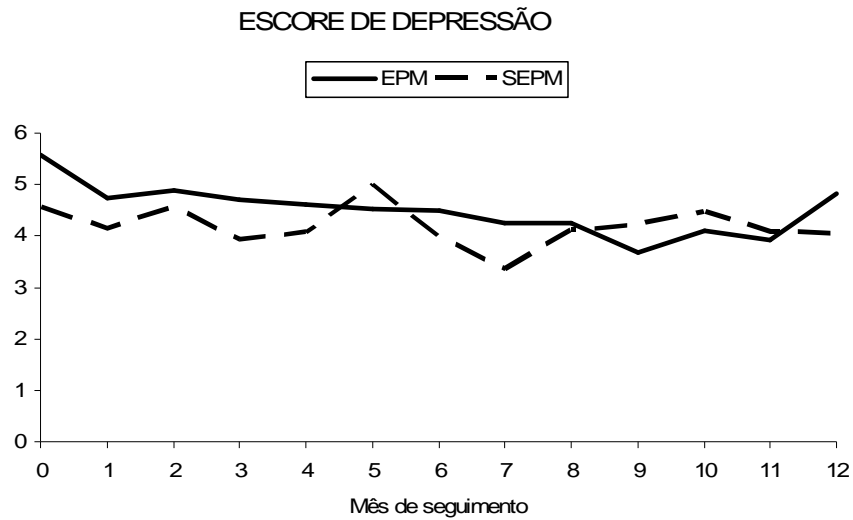
Por meio do método *stepwise*, as variáveis uso atual de contraceptivo hormonal, depressão ou oscilação do humor nos primeiros cinco anos após a menarca, uso atual de estabilizador do humor e uso atual de ISRS/ISRNS foram significativas (Tabela 7). As variáveis uso atual de contraceptivo hormonal e estabilizadores do humor mostraram-se como fatores protetores, enquanto depressão ou oscilação do humor nos primeiros cinco anos após a menarca e uso atual de ISRS/RNS foram fatores que aumentaram a chance de EPM.

TABELA 7 – Fatores de risco para a presença de EPM (regressão logística - método *stepwise*)

	B	Erro padrão	Wald	p	Exp(B)	IC 95,0% EXP(B)	
						L.I.	L.S.
Contraceptivo hormonal	-1,32	0,559	5,587	0,02	0,267	0,09	0,798
Depressão ou oscilação do humor nos primeiros cinco anos após a menarca	1,909	0,531	12,93	< 0,001	6,744	2,38	19,09
Estabilizadores do humor	-1,02	0,585	3,017	0,08	0,362	0,12	1,139
ISRS/ISRNS	1,451	0,559	6,737	0,01	4,267	1,43	12,77
Constante	-0,69	0,54	1,616	0,2	0,503		

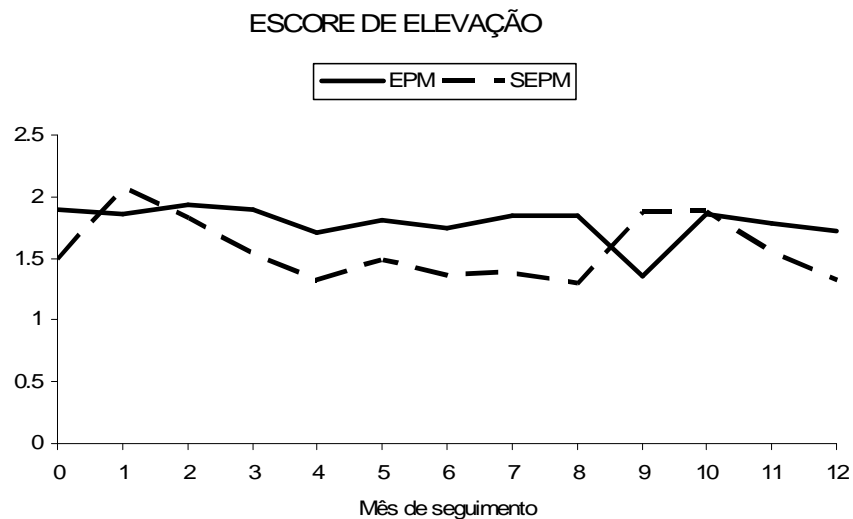
6.6.3 Avaliação dos escores de depressão e elevação durante o primeiro ano de seguimento

Devido à observação de uma maior prevalência de episódios subsindrômicos no grupo EPM, procedemos uma análise de modelo misto de medidas repetidas da evolução dos sintomas depressivos e de elevação do humor entre as participantes que foram observadas no primeiro ano de seguimento (Figura 6A e 6B). Para os escores de depressão foi observado um efeito significativo do mês de avaliação ($F_{12,2004} = 4,401$, $p < 0,001$) e da EPM ($F_{1,937} = 3,954$, $p = 0,047$), sendo que a interação entre eles não foi significativa ($F_{12,2004} = 1,064$, $p = 0,49$). Para os escores de elevação do humor houve um efeito significativo da EPM ($F_{1,1066} = 5,500$, $p = 0,02$), sem significância do mês de avaliação ($F_{12,2047} = 1,035$, $p = 0,41$) bem como da interação entre eles ($F_{12,2047} = 1,348$, $p = 0,19$).



EPM = Exacerbação pré-menstrual; SEPM = Sem Exacerbação pré-menstrual

FIGURA 6A - Evolução dos escores de sintomas de depressão durante o período de seguimento



EPM = Exacerbação pré-menstrual; SEPM = Sem Exacerbação pré-menstrual

FIGURA 6B - Evolução dos escores de sintomas de elevação do humor durante o período de seguimento

7 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostram que a EPM relatada em mulheres na fase reprodutiva da vida com TAB é comum e associada a um maior número de episódios e um quadro clínico mais grave, indicado por mais queixas relativas à vida reprodutiva, fenótipo clínico mais mórbido, maior número de comorbidades psiquiátricas e escores mais elevados de sintomas de depressão e mania. Mulheres do grupo EPM apresentaram uma maior prevalência de CR baseadas no relato retrospectivo, mas esta diferença não foi observada na avaliação prospectiva. Embora o tempo de recaída para episódios sindrômicos não apresentar diferenças entre os grupos, ao se considerar o conceito de recaída expandida, mulheres do grupo EPM apresentaram uma recaída significativamente mais rápida. Após controle de comorbidades psiquiátricas, ciclos menstruais irregulares, uso atual de estabilizadores de humor, antipsicóticos de segunda geração, ISRS/ISRNS e contraceptivos hormonais, a EPM permaneceu como um preditor significativo para este tipo de recaída. Portanto, a EPM referida poderia ser vista como um marcador para um fenótipo mais grave em mulheres com TAB na fase reprodutiva da vida. Até o momento da conclusão desta Tese, sob o nosso conhecimento, não havia nenhum outro estudo na literatura que avaliasse o impacto da EPM em uma coorte de mulheres bipolares com este tamanho amostral, bem como um acompanhamento longitudinal.

7.1 Prevalência da EPM

A prevalência da EPM (69,4%) observada neste estudo é coerente com a observada em outro estudo retrospectivo (67,7% no *NIMH Genetics Initiative Bipolar Disorder Collaborative Study*) que também usou um questionário de autorresposta, no qual havia questões sobre a prevalência da piora menstrual em uma coorte de mulheres bipolares (Payne et al., 2007), assim como em outros estudos prospectivos com amostras menores (Rasgon et al., 2003; Rasgon et al., 2005; Viguera et al., 2005), mas não todos (Diamond et al., 1976; Leibenluft et al., 1999; Karadag et al., 2004; Shivakumar et al., 2008). As análises *post hoc* mostraram haver uma diferença de prevalência da EPM segundo o tratamento utilizado, reforçando a sugestão da influência das medicações utilizadas no TAB sobre a EPM feita por outros autores (Karadag et al., 2005; Shivakumar et al., 2008; Sit et al., 2009). Devido à grande discrepância entre os tamanhos dos grupos, não foi possível fazer uma comparação direta, sendo então feita uma análise de fatores de risco para EPM, na qual cada grupo de medicação (EH, AP2G e ISRS/ISRNS) foi avaliado como um fator independente. Outros fatores que se apresentaram significativos durante as análises iniciais, bem como fatores de relevância clínica, foram associados. Caprichosamente, as pacientes que fizeram parte desta análise em sua totalidade não apresentavam qualquer irregularidade menstrual, reduzindo o potencial viés de alterações hormonais como um dos agentes preditores de EPM. A análise mostrou que os CH e EH tiveram papel atenuador na

EPM, enquanto os ISRS/ISRNS e a queixa de sintomas de depressão ou oscilação do humor nos primeiros cinco anos após a menarca tiveram um papel exacerbador.

Os CH vêm sendo utilizados no tratamento do TDPM (Pearlstein e Steiner, 2008). Nos transtornos do humor existem evidências de sua ação antidepressiva estabelecida, como, por exemplo, em monoterapia para mulheres com TD moderado durante a perimenopausa (Soares et al., 2001) ou como coadjuvante nos casos em que apresentam piora pré-menstrual do humor (Joffe et al., 2007). No TAB, encontramos apenas um estudo, no qual 17 mulheres foram avaliadas durante três ciclos menstruais consecutivos (Rasgon et al., 2003). Entre as 11 mulheres que não estavam fazendo uso do CH, foram observadas diferenças significativas entre os escores de humor entre as fases foliculares e lúteas, enquanto as seis mulheres que fizeram uso de CH não apresentaram estas diferenças. Os medicamentos utilizados no tratamento do TAB também podem alterar o ciclo menstrual, o risco para gestação, além de levar a alterações metabólicas crônicas como a hiperprolactinemia no caso de uso de AP2G e a Síndrome de Ovários Policísticos quando do uso de valproato (Joffe et al., 2007). Estas alterações podem também ser responsáveis por queixas de EPM. Outro dado que deve ser levado em conta quando da interação entre medicação e alterações endocrinológicas relativas ao ciclo menstrual em mulheres portadoras de TAB é que estas apresentam um risco maior de irregularidade menstrual em relação às mulheres com TD e controles logo nos primeiros cinco anos após a menarca (Joffe et al., 2006).

Uma possível inferência sobre esta interação pode de ser feita baseada nas semelhanças de ação dos EH e dos hormônios esteróides nos mecanismos de neuroplasticidade e sobrevivência neuronal. O primeiro mecanismo poderia estar relacionado ao fator cerebral neurotrófico (BDNF - brain derived neurotrophic factor) que está relacionado ao estado do humor e à evolução do TAB (Kapczynsky et al., 2008). Tanto o estradiol como os EH atuam aumentando os níveis de BDNF (Rubinow e Schmidt, 2006). Lembrando que os níveis de estradiol diminuem na fase lútea, os EH poderiam agir aumentando o BDNF. O mesmo raciocínio valeria para as vias intracelulares envolvidas na sobrevivência celular, como a WNT/beta catenina, por exemplo (Rubinow e Schmidt, 2006). Cabe ainda ressaltar a presença de receptores de estrogênio e ação moduladora do estradiol nas regiões do cérebro envolvidas na regulação do humor, tais como córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo, corpo estriado e tálamo (Rubinow e Schimidt, 2006). Os níveis de progesterona foram avaliados sistematicamente em apenas um estudo com mulheres portadoras de TAB (Hardoy et al., 2008). Neste estudo, observou-se que os níveis de alopregnenolona (metabólito da progesterona) e a progesterona estiveram relacionados a aspectos cognitivos na mania e pensamentos de suicídio, não estando relacionados a estados de humor puros. A queixa de depressão ou oscilação do humor nos primeiros cinco anos após a menarca por nós observada pode ser visto como um marcador da maior sensibilidade aos hormônios esteróides. O estudo de Schmidt et al. (1998) chamou a atenção para a hipótese de que o TDPM seria decorrente de uma diferença de sensibilidade e não dos níveis

séricos destes hormônios. Uma vez que não foram observados níveis séricos dos hormônios esteróides alterados entre controles e mulheres com diagnóstico de TDPM, apenas seus sintomas eram diferentes.

O papel não protetor dos ISRS/ISRNS, apesar de parecer contraditório, uma vez que são a primeira escolha no tratamento do TDPM (Pearlstein e Steiner, 2008), faz sentido, pois eles atuam como agentes desestabilizadores do humor no TAB (Goldberg et al., 2007; Sachs et al., 2007; Ghaemi, 2008). Em mulheres portadoras de TAB, dados retrospectivos associam períodos de maior ciclagem com uso pregresso de antidepressivos (Yildiz e Sachs, 2003b; Koszewska e Rykowski, 2009). Entretanto, em um estudo com avaliação prospectiva incluindo homens e mulheres com TAB não se observou esta correlação, bem como efeito de gênero (Sachs et al., 2007). Portanto, em pacientes com TAB, o efeito dos ISRS/ISRNS sobre a regulação do humor seria maior que o possível efeito terapêutico sobre os sintomas pré-menstruais, em especial nas mulheres portadoras de TAB em fase reprodutiva da vida em nossa amostra.

Poderíamos dizer que a EPM seria um estado dependente de condições próprias da mulher sendo influenciada pela sensibilidade às alterações hormonais, pelo tratamento, o equilíbrio do sistema endocrinológico relacionado ao ciclo menstrual e a relação entre estes dois últimos. Situação esta que nos leva a sugerir que este poderia ser um fenômeno transitório, mas frequente, na sua duração, intensidade e sintomas, uma vez que, com exceção da sensibilidade à ação dos hormônios esteróides, todos os outros elementos podem ser modificados.

7.2 Hipótese 1

7.2.1 O grupo EPM apresentaria um quadro clínico com maior número de comorbidades psiquiátricas

A maior comorbidade com outros transtornos psiquiátricos observada no grupo EPM foi também observada na avaliação geral, no conjunto dos transtornos ansiosos e de uso/dependência de drogas e álcool. O único transtorno que isoladamente apresentou diferença foi o TDAH, no qual o grupo EPM apresentou maior prevalência. Em parte, esta tendência também foi vista no estudo de Wittchen et al. (2002) ao comparar a prevalência de comorbidade psiquiátrica entre mulheres com e sem TDPM. Enquanto o grupo controle apresentou prevalência de transtornos psiquiátricos de 42,8%, 73,5% das mulheres com TDPM apresentaram pelo menos uma comorbidade (RR = 3,7, IC95% = 1,9-7,0), um risco maior que o observado neste estudo (RR= 1,54; IC95% = 1,11-2,14). O estudo da Stanley Foundation, com 288 portadores de TAB, observou uma prevalência de pelo menos uma comorbidade psiquiátrica em 67% do indivíduos, portanto maior do que observamos em ambos os grupos (Suppes et al., 2001). Nossos valores estariam de acordo com os valores encontrados na literatura para estudos em mulheres portadoras de TAB que avaliaram a prevalência de comorbidades na vida toda, variando de 50% a 70%, com uma média de 65% (Krishna, 2005). Wittchen et al. (2002) também observaram que os transtornos ansiosos foram os mais frequentes e apresentavam diferenças

entre os grupos com e sem TDPM (TDPM = 47,4% vs. Sem TDPM = 22,5%, OR = 3,1, IC95% = 1,7-5,5), o mesmo observado neste estudo pelo grupo EPM (47,3%), mas com um menor risco (RR = 1,43; IC95% = 1,02-1,99) quando comparado às mulheres do grupo SEPM (38,6%). Comparando o estudo de Otto et al. (2006) com os primeiros 1.000 pacientes do STEP-BD (59% homens), seguido por um ano no qual foi observada uma comorbidade com transtornos ansiosos de 31,9%, ambos os grupos apresentaram valores maiores (EPM = 47,3% e SEPM = 38,6%). Para Bekker et al. (2007) estas diferenças nos valores poderiam ser resultado de uma maior prevalência de transtornos ansiosos entre as mulheres. Observamos ainda uma tendência para uma diferença significativa quanto à comorbidade de uso abusivo/dependência de álcool/drogas. Wittchen et al. (2002) não observaram esta diferença ao compararem o uso abusivo/dependência de álcool/drogas isoladamente. Na amostra da Stanley Foundation, o valor observado foi de 4%, mais próximo ao grupo SEPM (6,6%) do que o observado no grupo EPM (11,7%). Os dados relativos à comorbidade com TDAH, quando comparados com o dados observados por Nierenberg et al. (2005), com os mesmo primeiros 1.000 pacientes seguidos no STEP-BD, apresentaram uma prevalência de 5,9% para TDAH sem especificar o gênero, valores abaixo dos observados em nossa amostra. Segundo os autores, este número pode ser visto como subestimado devido à metodologia do estudo. Os valores observados no grupo SEPM (16,8%), no entanto, se aproximam aos observados por Tamam et al. (2008), de 16,3%, ao avaliarem uma coorte de 159

pacientes com TAB, enquanto os valores do grupo EPM (23,6%) estariam acima. Devido ao menor uso de medicações pelo grupo EPM, que também foi significativo, uma análise mais aprofundada fica limitada. Outro fator relevante é a observação de que a maioria dos levantamentos epidemiológicos publicou dados de comorbidade relativos à presença de transtornos durante a vida e não apenas com os atuais, desta feita limitando também nossa possibilidade de análise. Devido à importância das comorbidades psiquiátricas como um fator de mal prognóstico na evolução do TAB, e mesmo sem poder avaliar melhor a sua relação com a EPM, optamos incluí-lo nos cofatores de nossa análise de fatores de risco para recaída expandida, não sendo significativo em nenhum dos dois modelos.

7.2.2 O grupo EPM apresentaria maior número de episódios de humor no ano anterior

Observamos um maior número de episódios do humor tanto no valor absoluto como nas categorias. Nossos achados sobre CR feita retrospectivamente para o grupo EPM (47,5%) foi mais alto, enquanto os observados no grupo SEPM (36,8%) foram mais próximos aos observados em dois estudos de meta-análise (Tondo et al., 1998; Kupka et al., 2003), nos quais também se observa uma maior prevalência de CR entre as mulheres (mulheres 29,6%-32,0% vs. homens 16,5%-21,4%). O mesmo pode ser dito quanto aos dados do estudo de Schneck et al. (2008), que

avaliou uma amostra de 1.742 participantes do STEP-BD, também observando 32% de CR. Prospectivamente, Schneck et al. (2008) observaram uma redução significativa desta prevalência, atentando que apenas 5% dos participantes do estudo apresentaram CR durante o período de seguimento de um ano. De acordo com os achados de Coryel et al. em dois outros estudos (1992 e 2003), foi observada uma persistência de um padrão de CR de 3% após cinco anos de seguimento, 19% no primeiro ano e 5% no segundo ano de tratamento. Portanto, um pouco acima do observado no presente estudo, que foi de 2,1% nas mulheres com EPM e 2,0% nas mulheres SEPM. A prevalência de participantes que apresentaram 1 a 3 episódios no período de seguimento observado por Schneck et al. (2008) foi de 63% entre as mulheres, muito próxima ao observado no grupo SEPM (61,5%) e menor que a observada no grupo EPM (74,6%). Quanto à prevalência de pacientes que não apresentaram episódio no ano de seguimento, mais uma vez os valores observados no estudo de Schneck et al. (32%) foram mais próximos ao observado no grupo SEPM (36,7%) e maiores ao observado no grupo EPM (23,4%). Os valores apresentados no grupo SEPM estão de acordo com outros estudos, nos quais cerca de um terço das mulheres com TAB preenchem critérios para CR quando estes são investigados retrospectivamente (Kupka et al., 2003; Tondo e Baldessarini, 1998). A ausência de associação entre CR e EPM, quando a CR é definida retrospectivamente e não observada prospectivamente, também foi reportada por Prize e DiMarzio (1986), Wehr et al. (1988) e Leibenluft et al. (1999) em estudos com coortes bem menores.

A avaliação do número de episódios no ano anterior está sujeita a um viés de memória, contribuindo como uma das razões para os números observados no atual estudo. O ADE é um instrumento que limita as possibilidades de se explorar episódios do passado, pois o faz de modo sucinto, podendo ser considerado como outro fator. A falta de um instrumento de acompanhamento semanal, que poderia notificar com maior precisão episódios entre as visitas médicas, também pode ser considerado um fator que determina um menor número de episódios no seguimento de pacientes com TAB (Keller et al., 1987). Por procurar ajuda mais frequentemente e apresentar mais sintomas depressivos, as mulheres podem também receber mais diagnóstico de um episódio de humor, aumentando, mais ainda, a chance de serem classificadas como cicladoras rápidas (Calabrese et al., 2001) e também estarem mais representadas nas categorias com menor frequência de episódios (Fisfalen et al., 2005).

A EPM pode ainda ter sido uma das responsáveis pelo maior relato de episódios do humor no passado, pois os sintomas pré-menstruais também podem ter sido confundidos com episódios (Nierenberg et al., 2009). Mesmo se não confundidos com um episódio seriam uma explicação para a diferença de número de episódios observada no período de seguimento, uma vez que estados subsindrômicos estão relacionados a uma maior frequência de episódios e a pior funcionalidade em pacientes com TAB (Keller et al., 1992; Perlis et al., 2006; Tohen et al., 2006; Frye et al., 2006a; Judd et al., 2008; Marangell et al., 2009).

7.2.3 O grupo EPM apresentaria menor proporção de eutímia no momento da inclusão no estudo quando comparado com o grupo SEPM

Nossos resultados nos permitem discutir esta hipótese por meio da avaliação do uso de medicação e o impacto da EPM nos sintomas do humor. As mulheres do grupo EPM estavam fazendo uso de menos medicação quando comparadas com o grupo SEPM, incluindo EH/AP2G e ISRS/ISRNS, embora estas diferenças fossem pequenas. Devido ao desenho do estudo, não é possível avaliar se esta diferença é causa ou consequência da EPM, sendo possível que o grupo EPM tenha se apresentado mais sintomático por estar “menos medicado”, bem como que não tenha tolerado ou respondido ao tratamento farmacológico anteriormente, e por isso estar “menos medicado”. O impacto da medicação estabilizadora do humor utilizada em mulheres bipolares sobre a flutuação dos sintomas do humor durante o ciclo menstrual também foi levantado por alguns autores (Karadag et al., 2004; Viguera et al., 2005; Shivakumar et al., 2008; Sit et al., 2009) como uma possível variável com papel modulador na EPM, sendo esta já discutida no item 7.1 (pg 74). O único estudo que avaliou esta possibilidade prospectivamente foi realizado por Viguera et al. (2005) e fez uso de quetiapina, um antipsicótico de segunda geração. Neste estudo, uma mostra de apenas quatro pacientes que apresentaram uma variação de mais 30% nos sintomas da *Daly Rating Severe Problem Scale* (Endicott et al., 2006), utilizada para se avaliar sintomas do TDPM entre a fase folicular e lútea do ciclo menstrual. Estas pacientes receberam uma dose média de quetiapina de 145mg/dia e apresentaram uma redução de 41,9% dos sintomas na fase lútea.

As observações da significância da EPM nos escores médios de depressão e elevação do humor, e maior frequência de estados subsindrômicos no grupo EPM observados na análise de sobrevivência e no modelo de regressão associados à observação de um maior número de recaídas em estado subsindrômico amparariam a esta hipótese. A relevância clínica de estados subsindrômicos como um fator de menor tempo de eutímia foi observada por outros autores (Goldberg et al., 2007; Keller et al., 1992; Tohen et al., 2006; Judd et al., 2008; Frye et al., 2006a; Perlis et al., 2006; Marangell et al., 2009) e consideramos replicada neste estudo. Estes achados ainda reforçariam nossa avaliação do seguimento utilizando o critério de recaída expandida.

7.3 Hipótese 2

7.3.1 Participantes do grupo EPM que estavam eutímicas na entrada do estudo apresentariam menor tempo em eutímia (tempo até a recaída) até apresentarem um episódio clínico, segundo o DSM-IV, e tempo até uma recaída subsindrômica quando comparadas com mulheres do grupo SEPM

Não foram observadas diferenças quanto ao tempo de recaída para episódios de humor definido segundo o DSM-IV. Entretanto, foi observada uma diferença quando foi adicionado o estado subsindrômico na análise de

recaída expandida. A análise do tipo de recaída mostrou uma tendência a uma diferença, na qual o fator que mostrou a maior discrepância entre os grupos foi a recaída em episódio subsindrômico. Entre as pacientes que recaíram neste estado, 60,9% pertenciam ao grupo EPM. A análise *post hoc* do impacto EPM sobre os sintomas de depressão e elevação do humor seria outro elemento que poderia refletir esta tendência e reforçariam a relevância da adoção do critério de recaída expandida.

O conceito de estado subsindrômico ainda não foi adequadamente pesquisado no TAB. Seus critérios ainda não foram sistematizados, sem uma definição de consenso, apresentando diferenças metodológicas na pesquisa e de análise estatística dos resultados, fato que impossibilita uma comparação direta com um estudo em particular (Tohen et al. 2009). A associação entre uma recaída mais precoce e estados subsindrômicos foi primeiramente observada por Keller et al. (1992) em uma coorte de 94 portadores de TAB que apresentavam baixos níveis séricos de lítio e sintomas do humor levando a um quadro subsindrômico. Utilizamos a mesma definição de Perlis et al. (2006) em um estudo com uma amostra de 1469 pacientes do STEP-BD. Neste estudo além dos sintomas residuais tanto depressivos (RR 1,14, IC 95% 1,08-1,21, $p < 0,0001$), sintomas de elevação do humor (RR 1,32, IC 95% 1,15-1,50, $p < 0,0001$), o número de dias em depressão (RR 1,01, IC 95% 1,01-1,01, $p < 0,0001$), mania (RR 1,02, IC 95% 1,01-1,03, $p < 0,0001$) e com sintomas ansiosos (RR 1,01, IC 95% 1,00-1,01, $p < 0,002$) no ano anterior esteve associado a com um menor tempo de eutímia. Tohen et al. (2006) ao compilar dados de 424 pacientes que

participaram de estudos duplo-cego randomizados do tratamento de manutenção de paciente com TAB observou que a presença de um estado subsindrômico depressivo foi associado a um maior risco de recaída (RR 1,97, IC 95% 1,09-3,33, $p=0,04$). Contudo a pontuação das escalas com valores entre 9 a 14 nas escalas de avaliação de humor da *Young Mania Rating Scale* (Young et al., 1978) e da *Hamilton Depression Scale* (Hamilton, 1960), foram utilizados como definição dos estados subsindrômicos. Mais recentemente Judd et al. (2008) com uma coorte de 233 pacientes com TAB (tipo I e II) seguidos por 17 anos, observaram que o risco de recaída foi três vezes maior (RR - 3,36, IC95% 2,25-4,98, $p<0,001$) entre os pacientes que apresentaram sintomas residuais. O segundo fator que apresentou uma forte relação à recaída foi a história de 4 ou mais episódios do humor no passado (RR - 1,73, IC 95% 1,16-2,57, $p=0,007$). Entretanto este fator não se apresentou significativo após a correção de Bonferroni.

A primeira análise dos fatores preditivos mostrou que a EPM seria o fator significativo e parecia consolidar sua posição como um fator preponderante para a recaída expandida no grupo de mulheres deste estudo. Mas, ao se associar os números de episódios no ano anterior ao modelo, observamos que a CR passou a ser o fator significativo. A CR é uma complexa condição que vem sendo explicada por uma série de fatores, tais como predisposição genética, influência do ambiente e do tratamento (Goodwin e Jamison, 2007; Bauer et al., 2008). Portanto, poderia ser vista como um fator que aglutina uma série de critérios preditores de má evolução, com um maior impacto. O mesmo tipo de efeito foi observado por Perlis et al. (2006) no estudo descrito acima e

Judd et al. (2008) também descrito acima. A falta de diferença entre os grupos quanto às queixas de sintomas do humor no período do puerpério está de acordo com o estudo de Payne et al. (2007) para mulheres com TAB, contrário às observações feitas com mulheres portadoras de TD (Payne et al., 2009). Os dados da maior comorbidade psiquiátrica poderiam também ser vistos como alguns dos elementos contidos na EPM em nosso estudo e que, por si só, apresentam fator de mau prognóstico no TAB (Levin et al., 2004; Nierenberg et al., 2005; Otto et al., 2006; Baldassano, 2006).

A magnitude do efeito da EPM poder ser vista neste estudo através da observação do maior número de episódios, tanto no número absoluto quanto na maior prevalência na categoria 1 a 3 episódios no período de seguimento observado no grupo EPM. O relato de CR recente também poderia estar relacionado a estes números, pois, segundo Bauer et al. (1994) e Schneck et al. (2008), pacientes que relataram história recente de CR teriam significativamente um maior número de episódios no período de seguimento. Fato que também corroboraria para a observação da perda de significância da EPM como um preditor de risco de recaída após a adição da CR no modelo de análise.

7.4 Limitações

Por se tratar de um estudo de análise secundária de um grande trabalho de seguimento de uma coorte de pacientes com TAB, portanto uma amostra de conveniência, podemos considerar este ponto como uma

limitação. A determinação da EPM feita apenas pelo MHQ, de autorresposta e sem uma confirmação prospectiva é também outra limitação importante. A validade dos relatos retrospectivos de EPM em mulheres com transtornos do humor não foi estudada, mas pesquisas com mulheres com TDPM têm demonstrado que o relato retrospectivo normalmente superestima a prevalência de TDPM porque muitas dessas mulheres apresentam TD além de TDPM (Halbreich e Endicott, 1985; Meaden et al., 2005; Pearlstein e Steiner, 2008). Independentemente, a proporção de mulheres em nosso estudo que relatou EPM foi consistente com as observadas em outros estudos de mulheres com TAB nos quais esta foi confirmada prospectivamente, apesar das amostras serem menores (Rasgon et al., 2003; Rasgon et al., 2005; Viguera et al., 2005). Além disto, houve um equilíbrio entre os grupos quanto à fase do ciclo menstrual na qual as pacientes se encontravam no momento em que responderam sobre o ciclo menstrual. Com isto, o possível viés de memória e impacto na magnificação dos sintomas pré-menstruais pode ser atenuado. Outra limitação foi a falta de seguimento do ciclo menstrual durante o período prospectivo, que impossibilitou avaliar a concomitância dos estados subsindrômicos com o período pré-menstrual. O fato de as participantes estarem incluídas em um estudo no qual foram acompanhadas por psiquiatras especialistas em TAB e o próprio estudo conter uma série de protocolos e procedimentos também levaria a um impacto positivo na redução do número de episódios e poderia ser considerado como um viés (Nierenberg et al., 2009).

7.5 Originalidade do estudo

Até o momento não há na literatura um estudo com uma grande coorte para se analisar o impacto da EPM sobre o curso do TAB. Mais ainda, em uma coorte que recebeu um seguimento padronizado, inclusive para as condutas terapêuticas e avaliação clínica. As possíveis variáveis confundidoras (comorbidades psiquiátricas, uso de ISRS/ISRNS, uso de estabilizadores do humor/antipsicóticos de segunda geração, número de episódios no ano anterior, uso atual de contraceptivos hormonais e irregularidade menstrual atual), que poderiam influenciar a evolução clínica das participantes, não se mostraram significativamente diferentes entre os grupos nas subamostras de participantes que fizeram parte tanto da avaliação do número de episódios observados no ano de seguimento bem como das análises de sobrevivência, de certo modo, permitindo uma análise mais limpa da relevância da EPM na evolução do TAB. Mesmo assim, por sua relevância clínica, estas covariáveis foram incluídas nos modelos de regressão.

8 CONCLUSÃO

O relato de EPM poderia ser visto como uma queixa comum das mulheres portadoras de TAB em fase reprodutiva da vida. Estas mulheres apresentariam um maior risco de apresentar comorbidade com outros transtornos psiquiátricos, uma maior sensibilidade às alterações dos níveis de hormônios envolvidos no ciclo reprodutivo e um maior número de episódios. A EPM foi associada à CR quando avaliada retrospectivamente e não prospectivamente. As mulheres do grupo EPM apresentaram uma recaída mais precoce quando o conceito de recaída incluiu os estados subsindrômicos (recaída expandida). Os achados deste estudo sugerem que o relato de EPM pode ser visto como um potencial marcador de um fenótipo clínico mais grave em mulheres portadoras de TAB na fase reprodutiva da vida. Mesmo com as limitações observadas, os achados reforçam a importância de caracterizar a influência das flutuações dos hormônios envolvidos no ciclo menstrual sobre o fenótipo clínico e curso do TAB, justificando novos estudos.

9 ANEXOS

10.1 Anexo 1 - Affective Disorder Evaluation (ADE)

AFFECTIVE DISORDERS EVALUATION (ADE)			
Name _____	I.D. _____	Date ____/____/____	
D.O.B. ____/____/____	Age ____	Marital status / domestic partner _____	Referred by: _____

History of present illness:

Current Medications									
Indicate medications, daily doses (in mg), and how long patient has been taking each medication (in months).									
(01) Lithium	_____ mg	_____ mo	(05) _____	_____ mg	_____ mo	(09) _____	_____ mg	_____ mo	
(02) Valproate	_____ mg	_____ mo	(06) _____	_____ mg	_____ mo	(10) _____	_____ mg	_____ mo	
(03) _____	_____ mg	_____ mo	(07) _____	_____ mg	_____ mo	(11) _____	_____ mg	_____ mo	
(04) _____	_____ mg	_____ mo	(08) _____	_____ mg	_____ mo	(12) _____	_____ mg	_____ mo	

Over the past two (2) weeks, how many days have you been/had...				Other Current Symptoms (0-4) (past week)	
	Last 2 weeks # of days	Severity (Rate 0-4)	~ % days past year...		
... depressed most of the day	(13) _____	(14) _____	(15) ~ _____ %	(28) _____	PI
... less interest in most activities or found couldn't enjoy even pleasurable activities most of the day	(16) _____	(17) _____	(18) ~ _____ %	(29) _____	IOR
... any abnormal mood elevation	(19) _____	(20) _____	(21) ~ _____ %	(30) _____	LOA
... any abnormal irritability	(22) _____	(23) _____	(24) ~ _____ %	(31) _____	Hallucinations
... any abnormal anxiety	(25) _____	(26) _____	(27) ~ _____ %	(32) _____	Delusions
				(33) _____	Binge/Purge
				(34) _____	Panic Attacks
				(35) _____	OCD
				(36) _____	Social Phobia
				(37) _____	Gen Anx

Rate Associated Symptoms for the PAST WEEK									
MDE: Requires at least 5 moderate symptoms (including depressed mood and/or interest)									
	MORE +2	----- 0	----- -2	LESS					
Depressed mood	Sleep	Interest	Guilt / SE	Energy	Conc / Distr	Appetite	PMR / PMA	SI	
(38) _____	(39) _____	(41) _____	(42) _____ or _____ (43)	(44) _____	(45) _____ or _____ (46)	(47) _____	(48) _____ or _____ (49)	(50) _____	
(40) Sleeps _____ - _____ hours <input type="checkbox"/> EBT <input type="checkbox"/> DFA <input type="checkbox"/> MCA <input type="checkbox"/> EMA <input type="checkbox"/> DGOOB <input type="checkbox"/> Naps <input type="checkbox"/> Anhedonia (51) <input type="checkbox"/> LNWL <input type="checkbox"/> Passive <input type="checkbox"/> Active									
Elevation: Mania/hypomania requires at least 3 moderate symptoms, unless only irritable, then at least 4 moderate symptoms are required. (Do not count elevation or irritability in symptom count.)									
Self Esteem	Need for sleep	Talking	FOI / Racing thoughts	Distractible	Goal directed activity / PMA	High Risk Behavior			
(52) _____	(53) _____	(54) _____	(55) _____	(56) _____	(57) _____ or _____ (58)	(59) _____			

(60) Symptoms of current episode began: ____/____/____ <input type="checkbox"/> N/A if Current Status = <i>Recovered</i> (61) Immediately prior to current mood state, mood was: <input type="checkbox"/> euthymic <input type="checkbox"/> depressed <input type="checkbox"/> elevated <input type="checkbox"/> mixed <input type="checkbox"/> _____ Prior to onset of current episode... (62) Well for _____ Months OR (63) Time since last episode: _____ Months (64) In past 2 years, what is the longest period your mood has been consistently normal? _____ days _____ weeks _____ months (65) Dysthymia: Depressed more days than not for > 2 years (circle one) Y N (66) Cyclothymia: Many ups and downs for > 2 years (circle one) Y N	(67) Current Clinical Status (check one) DSM (+) DSM (-) <input type="checkbox"/> Depression <input type="checkbox"/> Continued Sxs <input type="checkbox"/> Hypomania <input type="checkbox"/> Recovering <input type="checkbox"/> Mania <input type="checkbox"/> Recovered <input type="checkbox"/> Mixed <input type="checkbox"/> Roughening If new episode, estimate onset date: ____/____/____
---	---

ABNORMAL MOOD ELEVATION (LIFETIME)

Have you ever had a time...

	No	Probable	Yes		
...when you were feeling so good or so hyper that other people thought you were not your normal self?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	If yes, when was that?	__/__/__ Age: __
...or you were so hyper you got into trouble?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	If yes, when was that?	__/__/__ Age: __
...did anyone say you were manic?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	If yes, when was that?	__/__/__ Age: __
...when you felt like you could do much more than ordinarily capable of?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	If yes, when was that?	__/__/__ Age: __
...when you were so irritable that you shouted at people or started fights or arguments? Did you find yourself yelling at people you didn't really know?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	If yes, when was that?	__/__/__ Age: __

For the most severe episode identified above, determine:

During that time, were there **any times** when your mood was: euphoric expansive irritable dysphoric
 (Was it really too _____, or just better than the times you felt down?)

Were you admitted to the hospital during this time? hospitalized not hospitalized

Altogether, how long did this period last? _____ hours _____ days _____ weeks _____ months

Symptoms present to a significant degree during most severe episode identified above

During that time... (Much less) -2-0+2 (Much more)

...were you feeling more self-confident than usual or like you were special, more talented, more attractive, or smarter than usual? Were there any times when your thoughts were grandiose?	_____	Self-esteem
...were there nights you got less sleep than usual and found you didn't really miss it?	_____	Need for sleep
...were there any times you were more talkative than usual, or you found you said much more than you intended? Were there any times you spoke faster than usual?	_____	Talking
...did you find that you had more ideas than usual? Were there times when your thoughts seemed to be racing through your head?	_____	FOI/Racing
...did you find you were easily distracted?	_____	Distractible
...did you experience difficulties due to making new plans or getting new projects started? Were you so active that people worried about you taking on so much? Were there times when you were so energized or agitated you couldn't sit still?	_____/____	Goal-directed activity/PMA
...did you do anything that was unusual for you or that other people might think was excessive, foolish or risky? Did you do anything that would have caused a problem if you were caught?	_____	High-risk behavior

Other features of past episodes of mood elevation (“+” indicates symptom present to a significant degree in any week, “-” indicates absent.)

___ ↑ Risky pleasure: _____	___ Extraordinary accomplishment	Organic factors:
___ Sudden onset	___ Easily annoyed	___ Alcohol abuse
___ ↓ Appetite	___ ↑ Energy	___ Substance abuse
___ ↑ Libido	___ PI	___ Onset <12 wks after ↑ antidepressant
___ Delusions	___ Hallucinations: _____	___ Other: _____
Associated stressor: _____		

During worst week of episode: Rate: 0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe

___ Marital discord ___ Occupational dysfunction ___ Social dysfunction ___ Violence ___ Legal problems

(68) Mania? Y N (69) If no, Hypomania? Y N If neither, is mood elevation sufficient for BP NOS? Y N

Determine number of (hypo)manic episodes

The time we've been talking about is what we would call (hypo)mania.

Using that time as a guide, how many times have you been like that for as long as 1 wk?

(70) Number of phases (circle one): 0 1 2 3-4 5-9 10-20 20-50 Too many to count Indeterminate

(71) When was the last episode of (hypo)mania?
 (Do not consider current episode.) Estimated onset: __/__/__ Estimated offset: __/__/__

How many times have you felt like that in the past year? Mania: ___ Hypomania: ___ Mixed: ___ (72) Total: ___
 (If the total is >1): How were you feeling between those times? _____

Earliest episode: When was the first time your mood was like that for a week or more? (73) Age: ___ Date onset: __/__/__

PAST DEPRESSION

	No	Probable	Definite
Has there ever been a period when you were feeling down or depressed most of the day, nearly every day, for as long as two weeks?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
What about being a lot less interested in things or unable to enjoy things you usually would enjoy nearly every day for as long as two weeks?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

If either is "Definite":

Symptoms present to a significant degree during most severe episode	
During that time...	(Much less) -2-0+2 (Much more)
...did you have a change in sleep pattern?	Sleep (___ - ___ hours)
...were you down on yourself? Did you feel as if you were a bad person or that you deserved to suffer?	Guilt / Self-esteem
...how was your energy level? Were there things that you should have done and didn't because you didn't have enough energy or were simply too tired?	Energy
...how was your concentration? Were you able to read the newspaper or watch TV? Did you find that you were easily distracted?	Concentration / Distractibility
...how was your appetite? Did your weight change?	Appetite
...were there times when you were so fidgety or agitated it was hard for you to stay still? What about the opposite, thinking or moving more slowly than usual (or feeling like molasses in January)? If I had been there, would I have noticed that something was wrong?	PMR / PMA
...were there times when you were feeling so bad that you felt life was not worth living? What about actually thinking about suicide or harming yourself?	SI <input type="checkbox"/> LNWL <input type="checkbox"/> Passive <input type="checkbox"/> Active

Other features of past episodes of depression ("+" indicates symptom present to a significant degree in any week, "-" indicates absent.)

(74) ___ Sudden onset	(75) ___ Irritability	(76) ___ Anger attacks	(77) ___ Leaden paralysis	Organic factors:
(78) ___ Worthlessness	(79) ___ PI	(80) ___ Delusions	(81) ___ Hallucinations	
Associated stressor: _____				___ Alcohol abuse
				___ Substance abuse
				___ Other: _____

Determine number of depressive episodes

The time we've been talking about is what we'd call an episode of depression. Using that time as a guide, how many times have you been like that for as long as 2 weeks?

(82) Number of phases (circle one): 0 1 2 3-4 5-9 10-20 20-50 Too many to count Indeterminate

(83) When was last episode of depression? (Do not consider current episode.) Estimated onset: ___/___/___ Estimated offset: ___/___/___

(84) How many times have you felt like that in the past year? _____
(If the total is >1): How were you feeling between those times? _____

Earliest episode: When was the first time your mood was like that for a week or more? (85) Age: ___ Date onset: ___/___/___

PATTERN OF MOOD SYMPTOMS: <input type="checkbox"/> NONE APPARENT USUAL ONSET: _____ - _____ USUAL OFFSET: _____ - _____	
(86) Hx Antidepressant induced (hypo)mania <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown/not done	↳ If yes, drug: _____, date: ___/___/___
(87) Perimenstrual Exacerbation: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown/not done <input type="checkbox"/> N/A	
Mood Sxs associated with Pregnancy: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A	
(88) Postpartum <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A	
NUMBER OF PHASES: (SEPARATED BY 4 WEEKS OF EUTHYMIA OR AN EPISODE OF OPPOSITE POLARITY)	NO RELIABLE INFO
(89) LIFETIME	0 1 2 3 4 5-12 13-52 ≥53
(90) PAST 12 MONTHS	
(91) MOST EVER IN 12 MONTHS	
(92) Episode pattern: <input type="checkbox"/> DEM <input type="checkbox"/> DME <input type="checkbox"/> MED <input type="checkbox"/> MDE <input type="checkbox"/> MDMDMD <input type="checkbox"/> Inconsistent <input type="checkbox"/> Unclear	
IS SEASONAL PATTERN SUSPECTED? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> UNKNOWN/NOT DONE	↳ If yes, comment: _____

CYCLOTHYMIA, DYSTHYMIA, AND SUBSYNDROMAL MOOD ELEVATION
--

CYCLOTHYMIA (Optional, determine whether patient has/had current or past cyclothymia)		
Other than the times we talked about when you met criteria for depression...		
...have you ever had a period when you had lots of ups and downs, that is, some days you felt too good or even a little high, and other days you felt down and depressed?	Y	N
(If yes)Were the good days really too good, or just better than the bad days?	Y	N
Did the ups and downs follow any pattern?	Y	N
Was there a period of time like that for as long as two years during which you were never without those ups and downs for as long as two months?	Y	N
During that time, what's the longest period that you felt normal?	___ weeks	
Well interval ___/___ - ___/___		
Note: DSM-IV does not specify the number of symptoms of mood elevation required for cyclothymia. Use script to screen for occult periods of mood elevation.		
During those period when you were high, did you find that you...		
...needed less sleep than usual?	Y	N
...felt particularly full of energy?	Y	N
...felt especially self confident?	Y	N
...get a lot more done than usual?	Y	N
...felt physically restless?	Y	N
...talked more than usual?	Y	N
...had unusually good ideas or think especially clearly?	Y	N
...did things that could have caused trouble for you or your family (e.g., lavish spending sprees, reckless driving)?	Y	N
...laugh or joke about things that other people don't find funny (or think are in poor taste)?	Y	N
Cyclothymia		Y N

DYSTHYMIA (Optional, or if unclear whether patient has mood disorder)		
Have you ever felt down/depressed more often than not for 1-2 years and were never without those feelings for as long as 2 months?	Y	N
During that time, what was the longest period of time that you felt normal?	___ weeks	
During this period of feeling depressed most of the time...		
...did your appetite change significantly?	Y	N
...did you have trouble sleeping or sleep excessively?	Y	N
...did you feel tired or without energy?	Y	N
...did you lose your self-confidence?	Y	N
...did you have trouble concentrating or making decisions?	Y	N
...did you feel hopeless?	Y	N
Are two or more answers coded yes?		Y N
Did these symptoms cause significant distress or impair your ability to function at work, socially, or in some other way?	Y	N
Dysthymia		Y N

SUBSYNDROMAL MOOD ELEVATION (Optional, or if unclear whether patient has bipolar disorder)		
Have you ever had even brief periods when your mood was abnormally high or when you were very easily annoyed?	Y	N
In the past 2 months how many weeks have you had without even one day like that?	___ weeks	

PAST PSYCHIATRIC HISTORY (see patient packet)

Other Psychiatric History (Use DSM criteria. If patient does not meet criteria, indicate "No." If patient clearly meets DSM criteria, indicate "Definite." If patient may meet criteria or meets subthreshold criteria, indicate "Probable.")

	No	Probable	Definite	Comment	Age/ Onset
(93) Panic					(94)
(95) Social Phobia					(96)
(97) GAD					(98)
(99) OCD					(100)
(101) Hypochondriasis					(102)
(103) Bulimia					(104)
(105) Anorexia Nervosa					(106)
(107) Personality disorder					(108)
(109) PTSD					(110)
Abuse/Trauma	Yes	No			
Sexual					
Physical					
Emotional					
Other extreme trauma					

	Yes	No	???	(Type/Date):	Age/Onset
(111) Suicide attempt					(112)
(113) Violence					(114)
(115) Arrests					(116)
(117) Other Legal Problems					(118)

Psychotic Disorders (review patient packet and mental status exam)	No	Probable	Yes	Age/ Onset
Current or historical delusions				
Current or historical hallucinations				
Current or historical formal thought disorder (disorganized speech, tangentiality, loose associations)				
Current or historical negative sx's (flat affect, amotivation, avolition) in absence of depressed mood				
Current or historical bizarre behavior, catatonia, gross disorganization				
Level of occupational or social functioning significantly below expected or achieved prior to sx's onset				

If one or more psychotic symptom above coded "Definite":	Yes	No
Have any of the above symptoms occurred in the absence of severe mood symptoms?		
Have any of the above symptoms occurred in the absence of intoxication, medication such as steroids, or neurologic or metabolic illness?		
If mood symptoms have been present, have their total duration been brief relative to the total duration of active and residual symptoms?		
Have any of the above positive symptoms persisted for a significant amount of time during any one month period (less if successfully treated)?		
Has there been continuous signs of disturbance for at least 6 months (less if successfully treated)?		

Select the best DSM-IV diagnosis

Determine Psychotic Disorder Diagnosis	
(119) Any Psychotic Disorder? Y N	(120) If so, earliest age of onset: _____
(121) Check appropriate diagnosis below.	
<input type="checkbox"/> Affective Psychosis	Psychosis only in association with depressive or manic episodes
<input type="checkbox"/> Schizoaffective Disorder	Psychosis persists significantly beyond (>2 wks) resolution of affective episode
<input type="checkbox"/> Schizophrenia	Duration of Affective illness is much less than duration of psychosis
<input type="checkbox"/> Secondary Psychosis	All psychotic sx's attributable to only secondary substance use or a gen'l medical etiology
<input type="checkbox"/> Other _____	

CHILDHOOD HISTORY

Use DSM criteria and code: "No," "Probable," or "Definite." If uncertain of criteria, indicate "Probable" and check DSM. If patient is short of criteria, indicate "No."

	No	Probable	Definite	Comment	Age / Onset
(122) ADD/ADHD					(123)
(124) Oppositional/Defiant					(125)
(126) Conduct Disorder					(127)
(128) Learning Disorders					(129)
(130) Overanxious/GAD					(131)
(132) Separation					(133)
(134) Avoidant					(135)
(136) Sleep Walking					(137)
(138) Sleep Talking					(139)
(140) Night Terrors					(141)
(142) Enuresis					(143)
(144) Migraine Headaches					(145)
(146) Other:					(147)

Compared to average classmate/peer:		Much worse = -2 — 0 — +2 = Much better (0 = average)		Best term	Worst term
Academic function:					
				Best year	Worst year
Social function:					

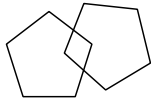
PSYCHOACTIVE SUBSTANCE USE HISTORY

	Current use	Age last use	Age peak use	Hx Abuse?	Age onset	Abuse Treatment
EtOH	(148) ___ dr/d	___	___	Y N	(149) ___	(150) Y N if yes, age: ___
Caffeine	(151) ___ c/d	___	___	Y N	(152) ___	(153) Y N if yes, age: ___
Nicotine	(154) ___ p/d	___	___	Y N	(155) ___	(156) Y N if yes, age: ___
MJ	(157) Y N	___	___	Y N	(158) ___	(159) Y N if yes, age: ___
Amphetamine	(160) Y N	___	___	Y N	(161) ___	(162) Y N if yes, age: ___
Cocaine	(163) Y N	___	___	Y N	(164) ___	(165) Y N if yes, age: ___
PCP	(166) Y N	___	___	Y N	(167) ___	(168) Y N if yes, age: ___
LSD	(169) Y N	___	___	Y N	(170) ___	(171) Y N if yes, age: ___
Opiates	(172) Y N	___	___	Y N	(173) ___	(174) Y N if yes, age: ___
	Y N	___	___	Y N	___	Y N if yes, age: ___
	Y N	___	___	Y N	___	Y N if yes, age: ___

How old were you when you were first treated for...	Age	Treatment
...any psychiatric (emotional, psychological, behavioral) problem? (Dx: _____)		
...depression?		
...depression with medication or ECT? (if first tx did not include antidepressant meds or ECT)		
...mood elevation (irritability)?		
...mood elevation (irritability) with medication or ECT? (if first tx did not include antimanic meds or ECT)		

TREATMENT HISTORY						
Treatment	Date	Wks of tx	Max dose (mg/d)	Response	Affective switch* in 1 st 12 weeks (circle one)	Comments / adverse effects
Mood stabilizing agents						
<input type="checkbox"/> (175) Lithium					Y N ?	
<input type="checkbox"/> (176) Valproate					Y N ?	
<input type="checkbox"/> (177) Carbamazepine					Y N ?	
<input type="checkbox"/> (178) Lamotrigine					Y N ?	
<input type="checkbox"/> (179) Gabapentin					Y N ?	
<input type="checkbox"/> (180) Clonazepam					Y N ?	
<input type="checkbox"/> (181) Omega-3					Y N ?	
<input type="checkbox"/> (182) Ca blocker					Y N ?	
Antidepressants						
<input type="checkbox"/> (183) Bupropion					(184) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (185) Mirtazapine					(186) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (187) MAOI					(188) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (189) Citalopram					(190) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (191) Fluoxetine					(192) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (193) Sertraline					(194) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (195) Paroxetine					(196) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (197) Fluvoxamine					(198) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (199) Venlafaxine					(200) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (201) Nefazodone					(202) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (203) Heterocyclic					(204) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (205) ECT Uni Bi					(206) Y N ?	
Stimulants						
					Y N ?	
					Y N ?	
Anxiolytics						
<input type="checkbox"/> (207) Benzodiazepine					Y N ?	
<input type="checkbox"/> (208) Buspirone					Y N ?	
<input type="checkbox"/> (209) Beta blocker					Y N ?	
Antipsychotic						
<input type="checkbox"/> (210) Risperidone					(211) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (212) Clozapine					(213) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (214) Olanzapine					(215) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (216) Quetiapine					(217) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (218) Ziprasidone					(219) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (220) Haloperidol					(221) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (222) Other					(223) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (224) Other					(225) Y N ?	
Other						
<input type="checkbox"/> (226) Thyroid					(227) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (228) Light					(229) Y N ?	
<input type="checkbox"/> (230) Verbal tx					(231) Y N ?	

* Affective switch is defined as a switch to a new episode of opposite polarity.

MENTAL STATUS						
Cognitive Screen	Spell	Repeat Items (4)	Subtraction (5)	Date of birth	Oriented (x4)	Memory
	“WORLD” backwards.	Repeat the following: “Detroit, 16, Streetcar, Rainbow”	100-7-7-7-7	__ / __ / ____	Person, Place, Day, Date	Recall the last 4 presidents
Errors:	0 1 ≥2	0 1 2 ≥3	0 1 2 ≥3	0 1 2 ≥3	0 1 2 ≥3	0 1 2 ≥3
(232) Total number of errors: _____						
(233) MMSE Done? Y N (If >1 error, complete MMSE below. If 0 or 1 error, MMSE is optional.)						
The Mini-Mental State Examination¹ (MMSE)	Maximum Score	Score				
	5	()	ORIENTATION What is the (year) (season) (date) (day) (month)? <i>One point for each correct response.</i>			
	5	()	Where are we: (state) (county) (town or city) (hospital) (floor)? <i>One point for each correct response.</i>			
	3	()	REGISTRATION Name 3 common objects (e.g., “apple, table, penny”). <i>One point for each correct response.</i> Count trials and record. Trials: _____			
	5	()	ATTENTION AND CALCULATION Serial 7’s backwards. <i>One point for each correct response.</i> Stop after 5 answers. Alternatively, spell “WORLD” backwards.			
	3	()	RECALL Ask for the 3 objects repeated above. <i>One point for each response.</i>			
	2	()	LANGUAGE Name a pencil and a watch.			
	1	()	Repeat the following: “No ifs, ands, or buts.”			
	3	()	Follow a 3-stage command: “Take a paper in your right hand, fold it in half, and put it on the floor.” <i>One point for each part correctly executed.</i>			
	1	()	Read and obey the following: CLOSE YOUR EYES.			
	1	()	Write a sentence.			
	1	()	Copy the following design. 			
	Maximum Total 30	Total Score				
		(234)				
General	Cooperativeness:			Reliability:		
	Dress:			Grooming:		
Speech	Rate	Latency	Volume	Detail	Goal directed	Over inclusive
<input type="checkbox"/> Normal						
	Major Themes:					
Content	Paranoid ideation:					
<input type="checkbox"/> No SI, HI, PI	SI: <input type="checkbox"/> None evident					
	HI: <input type="checkbox"/> None evident					
Psychoses	Hallucinations: <input type="checkbox"/> None evident <input type="checkbox"/> Present. If so, describe:					
<input type="checkbox"/> None	Delusions: <input type="checkbox"/> None evident <input type="checkbox"/> Present. If so, describe:					
Affect	Range	Appropriateness	Laughs	Cries	Lability	Irritability
<input type="checkbox"/> Full and appropriate						

¹ Folstein et al., J Psychiatr Res., 1975

MEDICAL HISTORY

Major Illnesses/Surgeries/Admissions

Childhood: _____

Adulthood: _____

Date of Last Physical Exam: ___ / ___ / ___

PCP: _____

Phone: _____

Birth History	No	Yes
(235) Full-term uncomplicated vaginal delivery		
Neonatal Jaundice		
Febrile Seizure		
Other Neonatal Insult		

Menstrual History	<input type="checkbox"/> N/A (Check if male)
(236) Menarche, age: _____	
Cycles: _____ days	Currently: <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Irregular
Became irregular: ___ / ___ / _____	Range: _____ - _____ days
Last menstrual period: ___ / ___ / _____	
(237) Parity:	
_____ Conception _____ Miscarriages _____ Abortions _____ Live Births	
(238) Current contraceptive method:	
<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> OBC <input type="checkbox"/> Barrier <input type="checkbox"/> Abstinence <input type="checkbox"/> Other _____	
<input type="checkbox"/> Hysterectomy Age _____	
<input type="checkbox"/> Oophorectomy Age _____	

Review of Systems

	No	Yes
(239) Allergies		
(240) HT with LOC		
(241) Other LOC		
(242) Seizure		
(243) Migraine		
(244) Multiple Sclerosis		
CVA (Stroke)		
Head		
Neck		
Lymph nodes		
Mouth		
Tongue		
Uvula		
(245) Peptic Ulcer Disease		
(246) Hepatitis		
Irritable Bowel Syndrome		
(247) Asthma		
Respiratory		
Cardiac		
(248) Eczema		
(249) Raynauds		
(250) Stevens Johnson		
Psoriasis		
(251) Diabetes		
(252) Thyroid		
Lupus		
Traumatic injury		
Rheumatoid Arthritis		
Osteoarthritis		
Frequent UTI		
STD		
Renal		

Physical Examination

Vital signs		
(253) Blood pressure: _____ / _____	(254) Pulse: _____	
(255) Height: _____ in	(256) Weight: _____ lb.	
(257) Handedness: <input type="checkbox"/> Left <input type="checkbox"/> Right <input type="checkbox"/> Ambidextrous		
(258) Clinically Significant Abnormalities?		
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unclear		
If yes, specify clinically significant findings:		
	Normal	Comment
	No	Yes
Abdomen	Bowel Sounds	
Thorax	Heart	
	Breasts	
	Lungs	
Skin	Frequent Rashes	
Neuro-Endocrine	Cranial Nerves	
Extremities/ Joints	Gait	
Genital/ Urinary		

LABORATORY EVALUATION

If values not known, code: nl = normal Unk = unknown X= never done

Serum Drug Levels:

Date of Last	Results	Dose:	Steady state		
__/__/__	Lithium (259) _____ mMol/L	(260) _____ mg/d	Yes	No	Unknown
__/__/__	Valproate (261) _____ µg/ml	(262) _____ mg/d	Yes	No	Unknown
__/__/__	Carbamazepine (263) _____ µg/ml	(264) _____ mg/d	Yes	No	Unknown
__/__/__	(265) Other _____ (266) _____ µg/ml	(267) _____ mg/d	Yes	No	Unknown
__/__/__	Other _____ µg/ml	_____ mg/d	Yes	No	Unknown
Chemistry __/__/__	Electrolytes:				
	Na	K	Cl	CO ₂	Ca
Hematology __/__/__	Creatinine	BUN	Glucose	Albumin	LFT
	WBC	HCT	Plt	MCV	ESR
Endocrine __/__/__	TSH	T4	FT4	T3	Prolactin
Immunology __/__/__	ANA			HIV	RF
EKG __/__/__	-----				
EEG __/__/__	-----				
Imaging __/__/__	CT MRI -----				
Neuropsych __/__/__	-----				
Other __/__/__	-----				

Notes/comments:

FAMILY HISTORY

Siblings: ___ F (ages: _____) ___ M (ages: _____)
 # Children: ___ F (ages: _____) ___ M (ages: _____)

Code: 3= Professionally dx or treated 2= Likely by description 1= Negative ?= No info available	Maternal										Paternal									
	Any Blood relative	Mother	Father		Sister	Brother		Daughter	Son		GM	GF	Aunt	Uncle	Cousin	GM	GF	Aunt	Uncle	Cousin
Psychiatric hospitalization																				
Bipolar disorder																				
Other Mood Disorder																				
ADD/ADHD																				
Alcohol abuse																				
Substance abuse																				
Schizophrenia																				
Schizoaffective																				
Panic																				
Suicide																				
Suicide Attempt																				
Bulimia																				
Anorexia																				

Social History

Lives is _____ with _____

Occupation _____

Education _____ Military Service _____

Monetary support _____

Involvement in role		Rate -2—0—+2	
___ Gainful employment	___ Student	___ Parenting	___ Home chores
___ Recreation	___ Unemployed	Impairment ___ % of normal	

Notes/comments:

BIPOLARITY INDEX	
For each of the items below, circle the score next to the characteristic that best describes the patient. Characteristics' scores range from 0 (no evidence of bipolar disorder) to 20 (most convincing characteristic of bipolar disorder).	
I. Episode Characteristics (268)	
20	Documented acute mania or mixed episode with prominent euphoria, grandiosity, or expansiveness and no significant general medical or known secondary etiology.
15	Clear-cut acute mixed episode or dysphoric or irritable mania with no significant general medical or known secondary etiology.
10	Clear-cut hypomania with no significant general medical or known secondary etiology. Clear-cut cyclothymia with no significant general medical or known secondary etiology. Clear-cut mania secondary to antidepressant use.
5	Clear-cut hypomania secondary to antidepressant use. Episodes with characteristic sx's of hypomania, but sx's, duration, or intensity are subthreshold for hypomania or cyclothymia. A single MDE with psychotic or atypical features (Atypical is 2 of the following sx's: hypersomnia, hyperphagia, leaden paralysis of limbs) Any postpartum depression.
2	Any recurrent typical unipolar major depressive disorder. History of any kind of psychotic disorder (i.e., presence of delusions, hallucinations, ideas of reference, magical thinking).
0	No history of significant mood elevation, recurrent depression, or psychosis.
II. Age of Onset (1st affective episode/syndrome) (269)	
20	15 to 19 years
15	before age 15 or between 20 and 30
10	30 to 45 years
5	after age 45
0	No history of affective illness (no episodes, cyclothymia, dysthymia, or BP NOS).
III. Course of Illness / Associated Features (270)	
20	Recurrent, distinct manic episodes separated by periods of full recovery.
15	Recurrent, distinct manic episodes with incomplete inter-episode recovery. Recurrent, distinct hypomanic episodes with full inter-episode recovery.
10	Comorbid substance abuse. Psychotic features only during acute mood episodes. Incarceration or repeated legal offenses related to manic behavior (e.g., shoplifting, reckless driving, bankruptcy).
5	Recurrent unipolar MDD with 3 or more major depressive episodes. Recurrent, distinct hypomanic episodes without full inter-episode recovery. Recurrent medication non-compliance. Comorbid borderline personality disorder, anxiety disorders, or eating disorders, or history of ADHD. Engagement in risky behaviors that pose a problem for patient, family, or friends. Behavioral evidence of perimenstrual exacerbation of mood symptoms.
2	Baseline hyperthymic personality (when not manic or depressed). Marriage 3 or more times (including remarriage to the same individual). In two or more years, has started a new job and changed jobs after less than a year. Has more than two advanced degrees.
0	None of the above.
IV. Response to Treatment (271)	
20	Full recovery within 4 weeks of therapeutic treatment with mood stabilizing medication.
15	Full recovery within 12 weeks of therapeutic treatment with mood stabilizing medication or relapse within 12 weeks of discontinuing tx. Affective switch to mania (pure or mixed) within 12 weeks of starting a new antidepressant or increasing dose.
10	Worsening dysphoria or mixed symptoms during antidepressant treatment subthreshold for mania. Partial response to one or two mood stabilizers within 12 weeks of therapeutic treatment. Antidepressant-induced new or worsening rapid-cycling course.
5	Treatment resistance: lack of response to complete trials of 3 or more antidepressants. Affective switch to mania or hypomania with antidepressant withdrawal.
2	Immediate near complete response to antidepressant withdrawal.
0	None of the above, or no treatment.
V. Family History (272)	
20	At least one first degree relative with documented bipolar illness.
15	At least one second degree relative with documented bipolar illness. At least one first degree relative with documented, recurrent unipolar MDD and behavioral evidence suggesting bipolar illness.
10	First degree relative with documented, recurrent unipolar MDD or schizoaffective disorder. Any relative with documented bipolar illness or recurrent unipolar MDD and behavioral evidence suggesting bipolar illness.
5	First degree relative with documented substance abuse. And relative with possible bipolar illness.
2	First degree relative with possible recurrent unipolar MDD. First degree relative with diagnosed related illness: anxiety disorders, eating disorders, ADD/ADHD.
0	None of the above, or no family psychiatric illness.
←	Total score (0 – 100) (273)

Axis I Mood Disorder Dx: *(Use DSM-IV Codes)*

(274) Current (or most recent) episode: 296.4_ 296.5_ 296.6_ 296.7_ 296.8_
 296.2_ 296.3_ 295.7_ Other _____

(275) Lifetime: BP I BP II BP NOS Unipolar MDD
 Schizoaffective BP Schizoaffective UP Other _____

(276) Lifetime: Cyclothymia Dysthymia Neither

(277) Other Axis I: _____

(278) Axis II: _____

(279) Axis III: _____

(280) Axis IV (stressors): _____

GAF Scale (frequently used definitions)	
71-80:	• No more than slight impairment in functioning, varying degree of every day worry and problems that sometimes get out of hand. Minimal symptoms may or may not be present.
61-70:	• Some mild symptoms (e.g., depressed mood and mild insomnia) OR some difficulty in several areas of functioning, but generally functioning pretty well, has some meaningful interpersonal relationships, and most untrained people would not consider him "sick."
51-60:	• Moderate symptoms OR generally functioning with some difficulty (e.g., few friends and flat affect, depressed mood and pathological self-doubt, euphoric mood and pressured speech, moderately severe antisocial behavior).
41-50:	• Any serious symptomatology or impairment in functioning that most clinicians would think obviously requires treatment or attention (e.g., suicidal preoccupation or gesture, severe OC rituals, frequent anxiety attacks, serious antisocial behavior, compulsive drinking, mild but definite manic syndrome).
31-40:	• Major impairment in several areas, such as work, family relationships, judgement, thinking or mood (e.g., depressed woman avoids friend, neglects family, unable to do housework), OR some impairment in reality testing or communication (e.g., speech is sometimes obscure, irrelevant), OR single suicide attempt.
21-30:	• Unable to function in almost all areas (e.g., stays in bed all day) OR behavior is considerably influenced by either delusion or hallucinations OR serious impairment in communication (e.g., sometimes incoherent or unresponsive) or judgement (e.g., acts grossly inappropriately)

Recommendations / Plan:

Other Interventions	Offered	Accepted	Comment
Review practical tables for _____			
Baseline laboratory assessment			
Teach Daily Mood Charting			
Collaborative Care video			
Collaborative Care workbook			
Treatment Contract			
Referral to:			
Randomized study entry:			

Follow-up with: _____

Physician's signature: _____ Date: __/__/__

10.2 Anexo 2 - Menstrual History Questionnaire (MHQ)

Entered: ___/___/____ Initials: _____ Patient ID STEPID

For office use only.

MH

Date (Days since consent): DAYSCONS

DIRECTIONS

The following questions should be answered by **female participants only**. Male participants should not complete this form.

1. How many times have you been pregnant?

1.1 Number of pregnancies NUMPREG

1.2 Number of children born NUMCHILD

2. Other than being pregnant, have you ever missed your menstrual period for longer than two months?

(Check one of the boxes). MISS2MO

yes

no

Duration of missed menstrual period : MISSDUR months

Menstrual period missed at age : MISSAGE

3. When did your most recent menstrual period start? (Days since consent): MPSTART

If more than one year ago, skip to question 6.

Please answer the following questions regarding your **menstrual cycle length** (time from the first day of your period to the first day of your next period).

4. Currently, what is the usual number of days between menstrual cycles? (If the number of days between menstrual cycle is irregular, indicate the average number of days.) DAYCYCLE

4 a. Currently, are your cycle lengths generally predictable within 10 days?

yes

no

LENGTH10

5. Currently, do you typically experience symptoms around your menstrual period?

yes

MPSX

no

Check all typical symptoms :

Cry easily CRYEASLY

Irritability/Anger IRITANGR

Depression DEPRSION

Food cravings FOODCRAV

Anxiety/Tension ANX

Insomnia/Hypersomnia HYPERSOM

Bloating BLOATING

Abdominal pain ABDOMPAN

Breast tenderness BRESTEND

Lack of Energy LACKENGY

Mood Swings MOODSWNG

Feeling overwhelmed or out of control OVERW

Decreased interest in activities DECINTER

Difficulties concentrating DIFFCONC

Other (Specify): OTHSX

Do these symptoms interfere with work or school activities or relationships with others?

yes

SXWORK

no

6. Have you ever experienced severe mood symptoms during pregnancy?
 yes **SXPREG** no Never pregnant
7. Have you ever experienced severe mood symptoms postpartum (first 3 months after any of your children were born)?
 yes **SXPPART** no No children
8. Have you had surgery on your uterus (hysterectomy) or ovaries?
 Yes **UTERUS** no
- ↓
- When? _ _ _ _ (days since consent) **SURGDAYS**
9. Have you experienced severe mood symptoms when using oral birth control pills?
 Yes **SXPILL** no Never used
10. Do you currently use oral birth control pills?
 Yes **ORALPILL** no
11. Please check one box for any conditions that apply to you now or in the past.
- | | | | |
|-------|--|-----|----|
| 11.1 | Treatment for infertility XINFERT | yes | no |
| 11.2 | Seizures SEIZURE | yes | no |
| 11.3 | Excessive body hair BODYHAIR | yes | no |
| 11.4 | Ovarian cyst OVARCYST | yes | no |
| 11.5 | Polycystic ovary POLYOVAR | yes | no |
| 11.6 | Bulimia or anorexia nervosa BULIMIA | yes | no |
| 11.7 | Endometriosis ENDOMYSIS | yes | no |
| 11.8 | Treatment for acne TXACNE | yes | no |
| 11.9 | Breast cancer BREASTCA | yes | no |
| 11.10 | Multiple abnormal PAP smears ABPAP | yes | no |
| 11.11 | Fibroid uterus FIBUTER | yes | no |
| 11.12 | Fibroid cystic breast disease FIBCYST | yes | no |
| 11.13 | Hysterectomy HYSTEREC | yes | no |

Please answer the following questions regarding your **early menstrual history**.

12. At what age did you have your first menstrual period? **AGE1STMP** _____ Age

These questions will ask about your *cycles during the first five years* after you began having periods but before any pregnancy or oral contraceptive use.

13. During these early years, were your cycle lengths generally predictable within 10 days?

yes no **CYCLE10**

14. How many days did your period usually flow? (If the length of the menstrual period was irregular, indicate the average length of the flow.) **DAYFLOW** _____ Days

15. During that time, how would you classify the total amount of menstrual flow?

MENSFLOW

Light, with 10 or fewer pads or tampons used.

Moderate, with 11 to 20 pads or tampons used.

Moderately heavy, with 21 to 30 pads or tampons used.

Heavy, with more than 30 pads or tampons used.

16. During that time, about how much pain did you usually have with your periods?

PAINMP

No pain.

Mild cramps, with medication seldom needed.

Moderate cramps, with medication usually needed.

Severe cramps, with medication and bedrest required.

17. Thinking about your menstrual period then, what was the usual number of days from the start of the one period to the start of another? (If the number of days from the start of the one period to the start of another was irregular, indicate the average number of days.)

_____ Days **DAYSMP**

18. During those years, did you experience at some predictable time during your monthly cycle:

18.1 Tension or irritability? yes no **IRRIT**

18.2 Mood swings or depression? yes no **MOODEPRS**

SITE_ID:_____

10.3 Anexo 3 - Clinical Monitoring Form (CMF)

Dept. of Psychiatry Clinical Monitoring: Treatment and Symptoms

Name: _____ ID# _____ - _____ - _____ Others: _____ Physician: _____ CPT code: _____ Visit Type: _____ Quarterly: _____ Date ____/____/____

Over the past 10 days, how many days have you been/had . . .	% days	Severity (0-4)	DSM Criteria	DSM Criteria Satisfied		
				No	Probable	Definite
... depressed most of day:	_____ %	_____	Depressed most of the day nearly every day for ≥2wk	_____	_____	_____
... less interest in most activities or found you couldn't enjoy even pleasurable activities through most of the day:	_____ %	_____	Decreased interest or diminished pleasure in most activities most of the day nearly every day for ≥2wks	_____	_____	_____
... any period of abnormal mood elevation	_____ %	_____	Mood Elevation (high, euphoric, expansive) to a significant degree over a 4 - 7 day period	_____	_____	_____
... any period of abnormal irritability	_____ %	_____	Irritability to a significant degree over a 4 -7 day period	_____	_____	_____
... any abnormal anxiety	_____ %	_____		_____	_____	_____

Rate Associated Symptoms for PAST WEEK

Much more +2 _____ 0 _____ -2 Much less
0 = usual/none

MDE	Depressed mood	Sleep	Interest	Guilt / SE	Energy	Conc / Distr	Appetite	PMR / PMA	SI	
requires ≥ 5 (including depressed mood and/or interest)	_____	_____	_____	_____ or _____	_____	_____ or _____	_____	_____ or _____	_____	
Sleeps _____ - _____ hours	_____ EBT	_____ DFA	_____ MCA	_____ EMA	_____ DGOOB	_____ Naps	_____ anhedonia	_____ LNWL	_____ Passive	_____ Active

Elevation

Mania/hypomania requires ≥ 3 unless only irritable, then ≥ 4 moderate sx's are required (do not count elevation or irritability) toward dx of hypomania or mania

Self Esteem	Need for sleep	Talking	FOI/Racing thoughts	Distractable	Goal directed activity /PMA	High Risk Behavior
_____	_____	_____	_____	_____	_____ or _____	_____

Y N New major stressor, if yes _____
 _____ c/d caffeine _____ ppd nicotine Onset of menses _____ / _____ / _____ early late NA
 Y N Alcohol abuse _____ d/wk Y N Headaches Y N Binge/Purge Y N Additional Psych tx: OP ER Hosp
 Y N Substance abuse _____ d-use/wk Y N Migraines Y N Panic attacks Y N Additional Gen Med tx: OP ER Hosp
 Y N Significant Medical illness, if yes _____ ~ Weight _____

Current Treatments				Adverse Effects		Selected Mental Status		Severity 0-4	
Mood Stabilizers	Dose Mg 24 hr total	Mg Missed Past 7 days	Dose Mg 24 hr total	Mg Missed Past 7 days	Severity 0-4	PI	IOR	OC	
()	()	()	()	()	Tremor	_____	_____	_____	Hallucinations _____ Delusions _____
Anxiolytics/Hypnotics	()	()	()	()	Dry Mouth	_____	_____	_____	
()	()	()	()	()	Sedation	_____	_____	_____	
Antidepressants	()	()	()	()	Constipation	_____	_____	_____	Last Labs _____ Date ____/____/____
()	()	()	()	()	Diarrhea	_____	_____	_____	Li = _____ VPA = _____
Antipsychotics	()	()	()	()	Headache	_____	_____	_____	Creat = _____ TSH = _____
()	()	()	()	()	Poor Memory	_____	_____	_____	Current Clinical Status (check one)
()	()	()	()	()	Sexual Dysfunction	_____	_____	_____	_____ Depression _____ Continued Sx
()	()	()	()	()	Increased Appetite	_____	_____	_____	_____ Hypomania _____ Recovering
()	()	()	()	()	Other	_____	_____	_____	_____ Mania _____ Recovered
()	()	()	()	()	Other	_____	_____	_____	_____ Mixed* _____ Roughening
Psychosocial Interventions _____/mo ECT _____/mo Other _____/mo					EPS	_____	_____	_____	If new episode, estimate onset date: ____/____/____
Y N Significant Noncompliance, if yes _____									Other Dx: _____
Comments: _____									CGI _____ GAF _____ GAF _____ (1-7) week (1-90) month (1-90)

Path _____ Phase: A C M T
 Path _____ Phase: A C M T

Plan:

RTC _____

Version 2.00 8/20/2001

Physician's Signature _____

10 REFERÊNCIAS

Abreu LN, Lafer B, Baca-Garcia E, Oquendo MA. Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009; 31(3): 271-280.

Akdeniz F, Karadag F. Does menstrual cycle affect mood disorders? *Turk Psikiyatri Derg.* 2006;17(4):296-304.

Akiskal HS. Delineating irritable-choleric and hyperthymic temperaments as variants of cyclothymia. *J Pers Disord.* 1982;6:326-42.

Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Allilaire JF, Lancrenon S, Fraud JP, Châtenet-Duchêne L. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord.* 1998;50(2-3):175-86.

Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Frye MA, Suppes T, Grunze H, Kupka RW, Leverich GS, McElroy SL, Walden J, Mintz J. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(10):1551-60.

Alvarez-Ariza M, Mateos Alvarez R, Berrios GE. A review of the natural course of bipolar disorders (manic-depressive psychosis) in the pre-drug era: review of studies prior to 1950. *J Affect Disorder.* 2009;115(3):293-301.

Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37(7):316-25

Angst J. Zur Antologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Eine genetische, soziologische and klinische Studie. Springer Berlin; 1966.

Angst J. Recurrent brief mania psychiatric syndromes: hypomania, depression, anxiety, and neurasthenia. In: Judd LL, Saletu B, Filip V, editors. *Basic and Clinical Science of Mental and Addictive Disorder.* Karger, Basel; 1997. p.33-8.

Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2000;48(6):445-57.

Angst J, Sellaro R, Merikangas KR, Endicott J. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;104(2):110-6

Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*. 2001;67(1-3):3-19.

Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26(3):595-620.

Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Nassir Ghaemi S, Joffe H, Kim DR, Sagduyu K, Truman CJ, Wisniewski SR, Sachs GS, Cohen LS. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord*. 2005;7(5):465-70.

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

Barry D, Pietrzak RH, Petry NM. Gender differences in association between body mass index and DSM-IV mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and related Conditions. *Ann Epidemiol*. 2008;18(6):458-66.

Bauer M, Beaulieu S, Dunner DL, Lafer B, Kupka R. Rapid cycling bipolar disorder--diagnostic concepts. *Bipolar Disord*. 2008;10(1 Pt 2):153-62.

Bekker MH, van Mens-Verhulst J. Anxiety disorders: sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment. *Gen Med*. 2007;4 Suppl B:S178-93.

Benazzi F, Akiskal HS. Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes. *J Affect Disord*. 2001;67(1-3):115-22.

Benedetti A, Fagiolini A, Casamassima F, Mian MS, Adamovit A, Musetti L, Lattanzi L, Cassano GB. Gender differences in bipolar disorder type 1: a 48-week prospective follow-up of 72 patients treated in an Italian tertiary care center. *J Nerv Ment Dis*. 2007;195(1):93-6.

Blehar MC, DePaulo JR Jr., Gershon ES, Reich T, Simpson SG, Nurnberger JI Jr. Women with bipolar disorder: findings from the NIMH Genetics Initiative sample. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34(3):239-43.

Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, Murru A, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord*. 2009 Jun 6 – ahead of print.

Bräunig P, Sarkar R, Effenberger S, Schoofs N, Krüger S. Gender differences in psychotic bipolar mania. *Gen Med*. 2009;6(2):356-61.

- Breslau N, Merikangas K, Bowden CL. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology*. 1994;44(10 Suppl 7):S17-22.
- Bussab WO, Morentin PA. *Estatística Básica*. 5ª Edição. Editora Saraiva. p.526
- Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *J Affect Disord*. 2001;67(1-3):241-55.
- Cassidy F, Carroll BJ. The clinical epidemiology of pure and mixed manic episodes. *Bipolar Disord*. 2001;3(1):35-40.
- Organização Mundial de Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. Editora da Universidade de São Paulo; 1976.
- Organização Mundial de Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. Editora da Universidade de São Paulo; 1994.
- Cohen LS, Soares CN, Otto MW, Sweeney BH, Liberman RF, Harlow BL. Prevalence and predictors of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in older premenopausal women. The Harvard Study of Moods and Cycles. *J Affect Disord*. 2002;70(2):125-32.
- Denicoff KD, Leverich GS, Nolen WA, Rush AJ, McElroy SL, Keck PE, Suppes T, Altshuler LL, Kupka R, Frye MA, Hafez J, Brotman PA, Post RM. Validation of prospective NIMH-Life-Chart Method (NIMH-LCMTM-p) for longitudinal assessment of bipolar illness. *Psychol Med*. 2000;30(6):1391-7.
- Coryell W, Solomon D, Turvey C, Keller M, Leon AC, Endicott J, Schettler P, Judd L, Mueller T. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(9):914-20.
- D'Mello DA, McNeil JA, et al. Seasons and bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 1995;7(1):11-8.
- Dennehy E, Baldassano CF, Thase ME, Sachs GS. Gender differences in bipolar disorder: the systematic treatment enhancement program for bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2009;11(Suppl 1):19.
- Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – Fourth Edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Organization; 2000.
- Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders – Third Edition Revised, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Organization; 1987.

Donoso EC, Marinovic EJ. *Psicopatologia de la Mujer*. Santiago do Chile; 2000. p.208.

Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR. The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry*. 1976;133(8):905-8.

Elmslie JL, Silverstone JT, Mann JI, Williams SM, Romans SE. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(3):179-84.

El-Mallakh RS, Hollifield M. Comorbid anxiety in bipolar disorder alters treatment and prognosis. *Psychiatr Q*. 2008;79(2):139-50.

Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily record of Severity of Problem (DRSP): reliability and validity. *Arch Women Ment Health*. 2006;9:41-9.

First MD, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-Axis I Disorders: Clinician Version –SCID I. *Am Psychiatr Pub*. 1997.p.84.

Freeman MP, Smith Kw, Freeman SA, McElroy SL, Kmetz GE, Wright R, Keck PE Jr. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(4):284-7.

Fisfalen ME, Schulze TG, DePaulo JR Jr, DeGroot LJ, Badner JA, McMahon FJ. Familial variation in episode frequency in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162(7):1266-1272.

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

Frye MA, Yatham LN, Calabrese JR, Bowden CL, Ketter TA, Suppes T, Adams BE, Thompson TR. Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: an evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials. *J Clin Psychiatry*. 2006a;67(11):1721-8.

Frye MA, Salloum IM. Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. *Bipolar Disord*. 2006b;8(6):677-85.

Ghaemi SN. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder: are antidepressants mood destabilizers? *Am J Psychiatry*. 2008;165(3):300-2.

Glover V, Liddle P, Taylor A, Adams D, Sandler M. Mild hypomania (the highs) can be a feature of the first postpartum week. Association with later depression. *Br J Psychiatry*. 1994;164(4):517-21.

Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, Miklowitz DJ, Sachs GS, Thase ME. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2006;164(9):1348-55.

Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, Miklowitz DJ, Sachs GS, Thase ME. Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2007;164(9):1348-55.

Goldberg J. Antidepressant prescribing and rapid cycling. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):1048-9; author reply 1049.

Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness: bipolar disorder and recurrent depression*, 2nd edition. New York: Oxford University Press; 2007. p.1239.

Halbreich U, Endicott J. Relationship of dysphoric premenstrual changes to depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1985;71(4):331-8.

Halbreich JT, Halbreich U, Smail N. Screening of patients for clinical trials of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: methodological issues. *Psychiatry Res*. 2006;141(3):349-52.

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.

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

Hannah P, Cody D, Glover V, Adams D, Sandler M. The tyramine test is not a marker for postnatal depression: early postpartum euphoria might be. *J Psychosom Obstetrics Gynecol*. 1993;14:295-304.

Hardoy MC, Sardu C, Dell'osso L, Carta MG. The link between neurosteroids and syndromic/syndromal components of the mood spectrum disorders in women during the premenstrual phase. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2008;4:3.

Hendrick V, Altshuler LL. Recurrent mood shifts of premenstrual dysphoric disorder can be mistaken for rapid-cycling bipolar II disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(9):479-80.

Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin MJ, Delrahim S, Hammen C. Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(5):393-6.

Hollander M, Wolfe DA. *Nonparametric Statistical Methods*. New York: Wiley-Interscience Publication; 1999. p.787

Joffe H, Cohen LS. Estrogen, serotonin, and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Biol Psychiatry*. 1998;44(9):798-811.

Joffe H, Kim DR, Foris JM, Baldassano CF, Gyulai L, Hwang CH, McLaughlin WL, Sachs GS, Thase ME, Harlow BL, Cohen LS. Menstrual dysfunction prior to onset of psychiatric illness is reported more commonly by women with bipolar disorder than by women with unipolar depression and healthy controls. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(2):297-304.

Joffe H, Petrillo LF, Viguera AC, Gottscall H, Soares CN, Hall JE, Cohen LS. Treatment of premenstrual worsening of depression with adjunctive oral contraceptive pill: a preliminary report. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(12):1954-62.

Jones I, Craddock N. Familiarity of the puerperal trigger in bipolar disorder: results of a family study. *Am J Psych*. 2001;158:913-7.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(6):530-7.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(3):261-9.

Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Coryell W, Leon AC, Maser JD, Solomon DA. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(4):386-94.

Kapczinski F, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Grassi-Oliveira R. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(7):1101-13.

Karadag F, Akdeniz F, Erten E, Pirildar S, Yucel B, Polat A, Atmaca M. Menstrually related symptom changes in women with treatment-responsive bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004;6(3):253-9.

Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Wells JE, Walsh AE, Olds DJ. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord*. 2005;7(2):119-25.

Keck PE Jr, McElroy SL, Havens JR, Altshuler LL, Nolen WA, Frye MA, Suppes T, Denicoff KD, Kupka R, Leverich GS, Rush AJ, Post RM. Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry*. 2003;44(4):263-9.

Keller MB, Lavori PW, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Walzer EA, Baker LA. Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A comparison of standard and low serum levels of lithium. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(5):371-6.

Kennedy N, Everitt B, Boydell J, Van Os J, Jones PB, Murray RM. Incidence and distribution of first-episode mania by age: results from a 35-year study. *Psychol Med*. 2005;35(6):855-63.

Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999. *Br J Psychiatry*. 2004;185:372-7.

Kessing LV. Gender differences in the phenomenology of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2004;6(5):421-5.

Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord*. 1993;29(2-3):85-96.

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, Üstün TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res*. 2004;13(2):93-121.

Kim DR, Gyulai L, Freeman EW, Morrison MF, Baldassano C, Dubé B. Premenstrual dysphoric disorder and psychiatric co-morbidity. *Arch Womens Ment Health*. 2004;7(1):37-47.

Koszewska I, Rybakowski JK. Antidepressant-induced mood conversions in bipolar disorder: a retrospective study of tricyclic versus non-tricyclic antidepressant drugs. *Neuropsychobiology*. 2009;59(1):12-6.

Koukopoulos A, Minnai G, Müller-Oerlinghauer B. The influence of mania and depression on the pharmacokinetics of lithium. A longitudinal single case study. *J Affect Disorder*. 1985;8:159-66.

Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Minnai GP, Girardi P, Pani L, Albert MJ, Reginaldi D. Duration and stability of the rapid-cycling course: a long-term personal follow-up of 109 patients. *J Affect Disord.* 2003;73(1-2):75-85.

Kraepelin E. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Ayer Company, Publishers, Inc.; 1921 (reprint edition, 1990). p.280.

Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(12):1483-94.

Lane A, Kelville R, Morris M, Kinsella A, Turner M, Barry S. Postnatal depression and elation among mothers and their partners: prevalence and predictors. *Br J Psychiatry.* 1997;171:550-5.

Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry.* 1996;153(2):163-73.

Leibenluft, E. Asman SB, Feldman-Naim S, Yoenkers KA. Lack of relationship between menstrual cycle phase and mood in a sample of women with rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 1999;46(4):577-80.

Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE Jr, McElroy SL, Denicoff KD, Obrocea G, Nolen WA, Kupka R, Walden J, Grunze H, Perez S, Luckenbaugh DA, Post RM. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar network. *J Clin Psychiatry.* 2003, 64:506-515.

Levin, FR, Hennessy G. Bipolar disorder and substance abuse. *Biol Psychiatry.* 2004;56(10):738.

López P, Mosquera F, de León J, Gutiérrez M, Ezcurra J, Ramírez F, González-Pinto A. Suicide Attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry.* 2001, 62:963-966.

Tondo L, Isacson G, Baldessarini J. Suicide in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs.* 2003, 17:491-511.

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(5):349-55.

Maj M, Magliano L, Pirozzi R, Marasco C, Guarneri. Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 1994;151(7):1015-9.

Marangell LB, Dennehy EB, Miyahara S, Wisniewski SR, Bauer MS, Rapaport MH, Allen MH. The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: data from STEP-BD. *J Affect Disord.* 2009;114(1-3):58-67.

Marsh WK, Templeton A, Ketter TA, Rasgon NL. Increased frequency of depressive episodes during the menopausal transition in women with bipolar disorder: preliminary report. *J Psychiatr Res.* 2008;42(3):247-51.

Matsunaga H, Sarai M. Elevated serum LH and androgens in affective disorder related to the menstrual cycle: with reference to polycystic ovary syndrome. *Jpn J Psychiatr Neurology.* 1993;47(4):825-42.

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.

Meaden PM, Hartlage SA, Cook-Karr J. Timing and severity of symptoms associated with the menstrual cycle in a community-based sample in the Midwestern United States. *Psychiatry Res.* 2005;134(1):27-36.

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. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(9):1039.

Miller MN, Miller BE. Premenstrual exacerbations of mood disorders. *Psychopharmacol Bull.* 2001;35(3):135-49.

Munk-Olsen T, Laursen TM, Mendelson T, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB. Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(2):189-95.

Narrow WE, First MB, Sirovatka PJ, Regier DA, editors. *Age and gender considerations in psychiatric diagnosis: a research agenda for DSM-V.* American Psychiatric Publishing, Inc.; 2007. p.362.

Nery FG, Stanley JA, Chen HH, Hatch JP, Nicoletti MA, Serap Monkul E, Lafer B, Soares JC. *J Psychiatr Res* 2009; acesso: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez, data 25/10/2009.

Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, Wisniewski SR, Otto MW, Simon N, Pollack MH, Ostacher MJ, Yan L, Siegel R, Sachs GS. Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry* 2005;57(11):1467-73.

Nierenberg AA, Akiskal HS, Angst J, Hirschfeld RM, Merikangas KR, Petukhova M, Kessler RC. Bipolar Disorder with frequent mood episodes in the national comorbidity survey replication (NCS-R). *Mol Psychiatry* 2009, Jun acesso: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez, data 25/10/2009.

Organização Mundial de Saúde. The global burdem of disease: 2004 update. World Health Organization Press. p.46.

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. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry*. 2006;189:20-5.

Payne JL, Roy PS, Murphy-Eberenz K, Weismann MM, Swartz KL, McInnis MG, Nwulia E, Mondimore FM, MacKinnon DF, Miller EB, Nurnberger JI, Levinson DF, DePaulo JR Jr, Potash JB. Reproductive cycle-associated mood symptoms in women with major depression and bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;99(1-3): 221-9.

Pearlstein T, Steiner M. Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(4):291-301.

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.

Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1966;194:9-14.

Pires MN, Calil HM. Clinical utility of premenstrual assessment form as an instrument to the diagnosis of premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatric Res*. 2000;94(3):211-9.

Potter JBA, Bouyer J, Trussell J, Moreau C. Premenstrual syndrome prevalence and fluctuation over time: results from a French population-based survey. *J Womens Mental Health*. 2009;18(1):31-9.

Price WA, DiMarzio L. Premenstrual tension syndrome in rapid-cycling bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry*. 1986;47(8):415-7.

Rasgon N, Bauer M, Glenn T, Elman S, Whybrow PC. Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2003;5(1):48-52.

Rasgon N, Bauer M, Grof P, Gyulai L, Elman S, Glenn T, Whybrow PC. Sex-specific self-reported mood changes by patients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2005;39(1):77-83.

Rivera-Tovar AD, Frank E. Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am J Psychiatry*. 1990;147(12):1634-6.

Robertson Blackmore E, Craddock N, Walters J, Jones I. Is the perimenopause a time of increased risk of recurrence in women with a history of bipolar affective postpartum psychosis? A case series. *Arch Womens Ment Health*. 2008;11(1):75-8.

Rubinow DR, Roy-Byrne P, Hoban MC, Gold PW, Post RM. Prospective assessment of menstrually related mood disorders. *Am J Psychiatry*. 1984;141(5):684-6.

Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry*. 1998;44(9):839-50.

Rubinow, DR, Schmidt PJ. Gonadal steroid regulation of mood: the lessons of premenstrual syndrome. *Front Neuroendocrinol*. 2006;27(2):210-6.

Sachs GS, Guille C, McMurrich SL. A clinical monitoring form for mood disorders. *Bipolar Disord*. 2002;4(5):323-7.

Sachs GS, Thase ME, Otto MW, Bauer M, Miklowitz D, Wisniewski SR, Lavori P, Lebowitz B, Rudorfer M, Frank E, Nierenberg AA, Fava M, Bowden C, Ketter T, Marangell L, Calabrese J, Kupfer D, Rosenbaum JF. Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*. 2003;53(11):1028-42.

Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rapport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB, Thase ME. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1711-22.

Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000;2(3 Pt 2):269-80.

Schaffer A, Cairney J, Cheung AH, Veldhuizen S, Levitt AJ. Use of treatment services and pharmacotherapy for bipolar disorder in general population-based mental health survey. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(3):386-393

Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S, Cheung A, Levitt A. Comparison of antidepressant use between subjects with bipolar disorder and major depressive disorder with or without comorbid anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1785-92.

Schmidt PJ, Nieman LK, DAnaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(4):209-16.

Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, Araga M, Wisniewski S, Gyulai L, Allen MH, Thase ME, Sachs GS. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2008;165(3):370-7; quiz 410.

Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, Demyttenaere K, de Girolamo G, Haro JM, Jin R, Karam EG, Kovess-Masfety V, Levinson D, Medina Mora ME, Ono Y, Ormel J, Pennel BE, Posada-Villa J, Sampson NA, Williams D, Kessler RC. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World health organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):785-95.

Sharma V, Burt VK, Ritchie HL. Assessment and treatment of bipolar II postpartum depression: a review. *J Affect Disord*. 2009. In press.

Sharma V, Kahm M, Corpse C, Sharma P. Missed bipolarity and psychiatric comorbidity in women with postpartum depression. *Bipolar Disord*. 2008;10(6): 742-7.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33; quiz 34-57.

Shivakumar G, Bernstein IH, Suppes T; Stanley Foundation Bipolar Network, Keck PE, McElroy SL, Altshuler LL, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, Grunze H, Leverich GS, Mintz J, Post RM. Are bipolar mood symptoms affected by the phase of the menstrual cycle? *J Womens Health (Larchmt)*. 2008;17(3):473-8.

Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, Sachs GS, Nierenberg AA, Thase ME, Pollack MH. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2222-9.

Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529-34.

Sothorn RB, Slover GP, Morris RW. Circannual and menstrual rhythm characteristics in manic episodes and body temperature. *Biol Psychiatry*. 1993;33(3):194-203.

Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health*. 2003;6(3):203-9.

Sternfeld B, Swindle R, Chawla A, Long S, Kennedy S. Severity of premenstrual symptoms in a health maintenance organization population. *Obstet Gynecol.* 2002;99(6):1014-24.

Stevens J. *Applied multivariate statistics for the social sciences*. 2nd edition. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1992.

Tamada RS, Issler CK, Amaral JA, Sachs GS, Lafer B. Treatment emergent affective switch: a controlled study. *Bipolar Disord.* 2004;6(4) 333-337

Tohen M, Bowden CL, Calabrese JR, Lin D, Forrester TD, Sachs GS, Koukopoulos A, Yatham L, Grunze H. Influence of sub-syndromal symptoms after remission from manic or mixed episodes. *Br J Psychiatry.* 2006;189:515-9.

Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, Malhi GS, Calabrese JR, Nolen WA, Vieta E, Kapczinski F, Goodwin GM, Suppes T, Sachs GS, Chengappa KR, Grunze H, Mitchell PB, Kanba S, Berk M. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord.* 2009;11(5):453-73.

Toniolo R, Caetano SC, da Silva PV, Lafer B. Clinical significance of lifetime panic disorder in the course of bipolar disorder type I. *Compr Psychiatry* 2009; 50(1):9-12

Valadares GC, Ferreira LV, Filho HC, Silva MAR. Transtorno disfórico pré-menstrual revisão-conceito, história, epidemiologia e etiologia. *Rev Psiquiatr Clin.* 2006;33(3):117-23.

Viguera A, Soares C, Joffe H, Coleman J, Petrillo L, Gottschall H, Whitfield T, Cohen S. Open Label Quetiapine for Premenstrual Worsening of Bipolar Disorder: From Screening to Treatment. American Psychiatry Association; 2005.

Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry.* 2000;157(2):179-84.

Viguera AC, Baldessarini RJ, Tondo L. Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: comparison of women and men. *Bipolar Disord.* 2001;3(5):245-52.

Viguera AC, Soares CN, Joffe H, Coelman J, Petrillo L, Gottschall BA, Whitfield T, Cohen LS. Quetiapine for premenstrual worsening of Bipolar disorder: from screening to treatment. Poster – American Psychiatric Association Meeting – 2005, Atlanta, Georgia, EUA.

- Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry*. 1988;145(2):179-84.
- 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.
- West BT, Welch KB, Galeki AT. *Linear Mixed Models – A Practical Guide Using Statistical Software*. London: Chapman eHall/CRC; 2006. p.341.
- Winokur G, Clayton P. Family history studies. II. Sex differences and alcoholism in primary affective illness. *Br J Psychiatry*. 1967;113(502):973-9.
- Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, Endicott J, Keller M, Mueller T. Manic-depressive (bipolar) disorder: the course in light of a prospective ten-year follow-up of 131 patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;89(2):102-10.
- Wittchen Hu, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med*. 2002;32(1):119-32.
- Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord*. 2004;6(5):379-85.
- Yildiz A, Sachs GS. Age onset of psychotic versus non-psychotic bipolar illness in men and in women. *J Affect Disord*. 2003a;74(2):197-201.
- Yildiz A, Sachs GS. Do antidepressants induce rapid cycling? A gender-specific association. *J Clin Psychiatry*. 2003b;64(7):814-8.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):492-501.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-435.