

RELAÇÃO CAUSA-EFEITO ENTRE DOENÇA BIPOLAR E CONSUMO DE
SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

ÍNDICE

Abreviaturas.....	4
Resumo	5
Abstract.....	6
Introdução.....	7
Materiais e Métodos	9
Doença Bipolar	9
1. Evolução histórica	9
2. Epidemiologia.....	10
3. Apresentação, diagnóstico e evolução	10
4. Etiologia.....	13
5. Prognóstico e tratamento	16
Consumo de Substâncias Psicoativas	17
1. Evolução histórica	17
2. Tipos de substâncias psicoativas	18
3. Epidemiologia.....	18
4. Razões de consumo	20
5. Etiologia	21
6. Prognóstico e tratamento	22
Relação causa-efeito entre Doença Bipolar e Consumo de Substâncias Psicoativas	24
Álcool e a Doença Bipolar	32
<i>Cannabis</i> e a Doença Bipolar	35
Tratamento.....	38
Conclusão	46
Agradecimentos	50
Referências Bibliográficas.....	51

ABREVIATURAS

Consumo de Substâncias Psicoativas = CSP

Doença Bipolar = DB

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais -5 = DMS- 5

Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências = SICAD

Vírus da Imunodeficiência Humana = VIH

Brain derived neurotrophic factor = BDNF

Recetor da serotonina = 5-HT

RESUMO

Relacionar a Doença Bipolar e o consumo de substâncias psicoativas é inevitável. Estas duas condições foram evoluindo em conjunto com a humanidade, desde os tempos antigos. Nos dias de hoje, constituem ambas entidades bastante prevalentes e preocupantes no âmbito de Saúde Pública, com um grande impacto na vida dos indivíduos, debilitando e incapacitando o seu dia-a-dia. O cerne da questão consiste na ambiguidade encontrada quando se tenta definir o tipo de relação causa-efeito entre estas perturbações. Presentemente várias hipóteses que explicam esta correlação foram descritas, tanto em investigações que têm em conta a coexistência de Doença Bipolar e o consumo de substâncias psicoativas em geral (lícitas, ilícitas e *legal highs*), como quando se isola a associação da Doença Bipolar com uma droga específica, como o álcool ou a *cannabis*, consideradas as substâncias mais consumidas pela população em geral. Num mesmo indivíduo esta coocorrência é muitas vezes vista como uma regra. Contudo nenhuma explicação se demonstra definitiva e aplicável a todos os casos, existindo muitas incongruências. Como consequência desta correlação não se encontrar bem clarificada, o tratamento existente não é o ideal, e as taxas de má adesão terapêuticas são bastante elevadas. Talvez não exista uma ordem temporal definitiva para o aparecimento destas condições, porém, devido à sua elevada prevalência, morbidade e mortalidade associadas, torna-se então necessária a investigação mais aprofundada desta correlação, tanto a nível de novas hipóteses que expliquem a relação, como detalhando as já existentes, que carecem de consistência entre estudos, de modo a ser desenvolvida uma estratégia preventiva e terapêutica eficaz.

Palavras-chave: Doença Bipolar, Bipolaridade, Consumo de Substâncias Psicoativas, Abuso de Substâncias, Drogas, Comorbilidade, Coocorrência, Causa-efeito, Tratamento, Adesão Terapêutica.

ABSTRACT

It is inevitable to consider a relationship between bipolar disorder and the psychoactive substances consumption. These two conditions evolve together with the humanity, since the beginning of the humankind. In our days, both are prevalent and concern for the public health, with a significant impact in the individuals life, debilitating and incapacitating their day by day life. The central question here is in ambiguity that exists when we try to define the cause-effect in these disorders. At the present several hypotheses that explain this correlation were described. Either in research when analyzing the bipolar disorder coexistence with the consumption of psychoactive substances in general (licit, illicit and legal highs), or when isolating the bipolar disorder with a particular drug, such as alcohol or cannabis, that were considered the most consumed substance by the general public. In one individual, this co-occurrence is often seen as a rule. However, no explanation has demonstrated a definitive and applicable rule to all cases, existing many incongruities. As a consequence of this badly clarified correlation, the existing treatment is not the ideal and exists a low adherence rate. Perhaps it exists any specific order in the appearance of this conditions, however, due to its high prevalence, morbidity, and mortality, it becomes necessary to investigate this correlation further. This investigation can be made exploring new relationship hypothesis, and detailing the existing. When analyzing the current ones, it is possible to see clearly a lack consistency between studies. All these efforts have te objective of developing a preventive and efficient therapy.

KEY-WORDS: Bipolar Disorder, Bipolarity, Psychoactive Substance Consumption, Substance Abuse, Drugs, Comorbidity, Co-occurrence, Cause-effect, Treatment, Therapy Adherence.

INTRODUÇÃO

Enquanto ser, o Homem sempre procurou tentar explicar, ordenar e encontrar as etiologias e interligações entre os fenómenos que vivencia. A História da existência humana, refletindo a sua evolução, encontra-se repleta de “altos e baixos”, avanços e retrocessos, valorizando as expressões de doença mental desde as sociedades pré-históricas.⁶³

Hoje em dia, segundo os dados do documento “Saúde Mental em Números” de 2014, as perturbações psiquiátricas afetam mais de um quinto da população portuguesa, constituindo um grave problema de Saúde Pública.⁹ Isto significa que Portugal possui uma das mais elevadas prevalências de doenças psiquiátricas da Europa.⁴ Entre as doenças do foro psiquiátrico que mais prejudicam tanto o desempenho social como ocupacional dos indivíduos encontra-se a Doença Bipolar (DB), entrando no *ranking* das dez principais causas de incapacidade no mundo nas idades dos 15-44 anos.^{3,9,26}

Na presente sociedade, o consumo de substâncias psicoativas (CSP) que leva à dependência química é responsável por um dos maiores focos de Saúde Pública. Tal fenómeno tem sido atribuído a uma disponibilidade crescente de drogas lícitas e ilícitas para a população em geral.³ E ainda, ao surgimento preocupante de centenas de novas “drogas recreativas” que foram entrando no mercado por terem sido consideradas legais, muitas vezes consumidas sem se saber ao certo a sua constituição.⁶²

Este tipo de consumo, devido ao seu grande impacto no indivíduo, na família e na comunidade, implica uma frequente procura de profissionais de saúde, tanto por problemas de origem física, como mental.⁶⁵ Aliás, as perturbações relacionadas com o CSP estão entre as mais comuns doenças psiquiátricas.⁴¹ Um indivíduo que possua

qualquer tipo de distúrbio mental tem uma elevada probabilidade de em algum ponto da sua vida iniciar um consumo indevido de substâncias.³¹

A dimensão dos transtornos psiquiátricos, justifica, assim, um grande alerta devido à consequente morbidade, incapacidade e mortalidade precoce.⁶³ Relatos demonstram que indivíduos que padecem de doença mental morrem cerca de 25 anos mais cedo do que o resto da população, e que esta precocidade se deve maioritariamente à sua associação com outras comorbidades, como o CSP. Esta situação é de alerta, tornando-se ainda mais se somarmos o facto das afeções psiquiátricas serem complexas e os doentes que as enfrentam constituírem um grupo difícil de contactar, impossibilitando muitas vezes a sua pesquisa em larga escala.⁴³

As investigações epidemiológicas elegem a DB, de entre todas as doenças psiquiátricas conhecidas como a que possui maior prevalência de CSP.^{12,16,18,24,26,28,40,43,54,55} Esta associação é descrita por muitos como uma regra e não uma exceção.^{3,48,55} Neste sentido vários pesquisadores da área da Saúde Mental têm tentado aprofundar a relação existente entre a DB e o CSP, abrangendo questões sobre os mecanismos que se encontram subjacentes a esta associação e a estratégias que poderão ser eficazes para o seu tratamento.^{3,55} Apesar dos esforços realizados ainda permanece no ar uma ambiguidade nesta correlação, justificando uma maior atenção clínica e esforço continuado para melhorar tanto o diagnóstico e o tratamento como a gestão da própria doença.^{3,24,26,31,44}

Este trabalho tem como objetivo principal o estudo da relação causa-efeito entre a DB e o CSP em geral e posteriormente aprofundando um pouco mais especificamente as substâncias mais consumidas pela população em geral, o álcool e a *cannabis*. E ainda a revisão dos problemas enfrentados no tratamento desta associação de perturbações, descrevendo as possibilidades existentes presentemente.

MATERIAIS E MÉTODOS

Inicialmente a pesquisa para a realização desta revisão de literatura foi realizada em inglês através de Mesh Terms na base de dados eletrónica Medline/Pubmed, utilizando a combinação de palavras-chave, como *bipolar disorder*, *bipolar depression*, *substance abuse*, *substance disorder*, *psychoactive substances*, filtradas para “artigos dos últimos 10 anos”. Devido ao facto de alguns artigos não estarem disponíveis integralmente no Pubmed, estes foram pesquisados em outras bases de dados científicas (disponíveis na página Web da Biblioteca das Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal) como B- On, Web of Knowledge e ScienceDirect. Tendo-me baseado, assim, em 56 artigos, referentes ao período entre 2005 e 2016. Posteriormente, devido à escassa informação encontrada e à relevância de outros tipos de materiais, recorri a Inquéritos, Relatórios Epidemiológicos, Websites e livros clássicos, alargando e detalhando um pouco a minha pesquisa.

DOENÇA BIPOLAR

1. Evolução histórica

Conhecida desde os tempos antigos, a DB é uma das doenças psiquiátricas mais comuns, graves e persistentes. Já Hipócrates, o pai da Medicina, a tentava descrever envolto em conexões entre os conceitos de “melancolia” e “mania”.² Até aos dias de hoje várias palavras foram sendo utilizadas para caracterizar os indivíduos com esta afeição: loucura, tristeza, melancolia, bruxaria, demência.³ No início do século XX surgiu o conceito de Psicose Maníaco-Depressiva, e somente a partir da década de 1980 é que terá surgido a denominação de DB.^{2,3,8}

2. Epidemiologia

Com base em vários estudos, a prevalência desta perturbação na população geral foi estimada em cerca de 1-2%.^{6,9-11,49,57,58} Porém, é necessário ter em conta que existe evidência crescente de que este valor poderá refletir uma subestimação, devido à dificuldade de diagnóstico deste transtorno afetivo, sendo que, com frequência, muitos doentes são diagnosticados erradamente com Depressão Unipolar nas primeiras avaliações.^{6,10,12,51}

Há uma associação de possíveis fatores de risco para a manifestação desta doença como fatores demográficos, genéticos, antecedentes pessoais, sociais, familiares e história médica prévia. Está também associada uma condição socioeconómica desfavorável, como desemprego ou baixos rendimentos, sendo mais prevalente entre doentes do sexo masculino, solteiros.^{3,10}

3. Apresentação, diagnóstico e evolução

A DB tem sido tradicionalmente considerada uma condição psiquiátrica episódica, caracterizada por períodos de profunda depressão alternados com fases de humor eufórico ou irritável e com momentos de humor eutímico/”normal”.^{2,3,6} No entanto, a evidência de que este transtorno afetivo se balança ao longo de um espectro de variações excessivas, em amplitude ou frequência, do estado de humor, energia e atividade, atribuem-lhe um carácter crónico, com os seus primeiros episódios registados geralmente durante a adolescência e a idade adulta.^{6,13,64} Apesar disso, mais de metade dos indivíduos com bipolaridade, apresenta episódios prodrómicos, muito leves e inespecíficos, de ansiedade, irritabilidade e insónia, antes dos 15 anos de idade. Nas fases agudas, o doente pode estar afetado o suficiente para que surjam sintomas psicóticos.⁶⁴

A DB encontra-se associada a várias comorbilidades, como o consumo de substâncias, distúrbios alimentares, Perturbação Obsessivo-compulsiva, Perturbação de Ansiedade, doenças cardiovasculares, Diabetes *Mellitus* e outras doenças metabólicas, relatadas em alguns estudos como contributos negativos para o curso da doença.^{7,12-14,33,51}

O diagnóstico de um doente bipolar segue vários critérios, descritos atualmente pelo DSM-5. Segundo este, existem dois tipos distintos de DB: o tipo I e o tipo II.⁸ Normalmente, o 1º tipo tem início por volta dos 18 anos, enquanto o segundo é diagnosticado um pouco mais tarde, aos 22 anos de idade.¹⁰

Para o diagnóstico do tipo I, que enquadra a forma clássica de doença, “psicose maníaco-depressiva”, é necessário que os critérios para um episódio maníaco sejam preenchidos, e este pode ser antecedido ou seguido por episódios hipomaníacos ou depressivos; enquanto no tipo II não se verifica a existência de qualquer episódio maníaco, sendo somente necessário o preenchimento de critérios para episódios hipomaníacos e para episódios depressivos, atuais ou anteriores ao momento do diagnóstico.^{8,64} De uma forma sucinta, os sintomas de mania têm duração de, pelo menos, uma semana e abarcam alterações de humor, como agitação, irritação, nervosismo, e alterações comportamentais, como fala rápida, fácil distração, sono diminuído, aumento da libido, comportamento impulsivo, grandiosidade, entre outros.^{2,3} Os sintomas depressivos são caracterizados principalmente por diminuição do humor, redução de energia e atividade cerebral diminuída.³ No que toca à diferença entre mania e hipomania, esta não é tão grande como seria de esperar, diferenciando somente na intensidade dos sintomas que, vão ou não afetar o desempenho em diversas atividades do quotidiano, isto é, um episódio de hipomania é de intensidade mais leve, não chegando ao ponto de interferir com a vida social ou profissional do doente, não requer hospitalização e não apresenta sintomas

psicóticos, como o que acontece na mania. Um episódio de hipomania tem, também, uma duração mais curta, somente alguns dias.^{2,8,31}

Intuitivamente o episódio que mais se evidencia neste grupo de doentes é o de mania, muitas vezes incapacitante. Este possui vários diagnósticos diferenciais como Esquizofrenia, Perturbação de *stress* pós-traumático e outros Transtornos de Ansiedade, o consumo de substâncias e algumas doenças físicas (por exemplo, Hiper/Hipotiroidismo, Neurosífilis, VIH, Síndrome de Cushing, tumor cerebral, Lúpus Eritematoso Disseminado), dificultando o seu diagnóstico atempado.^{2,3,51}

Um doente bipolar pode igualmente apresentar episódios mistos, ou seja, num mesmo episódio exibir sintomas maníacos/hipomaníacos e depressivos. Há também uma apresentação subclínica, a ciclotimia, na qual um indivíduo pode experimentar humores de alta e baixa oscilação, sem nunca preencher os critérios de um episódio maníaco ou depressivo.^{2,64} Também se podem verificar somente ciclos rápidos, que afetam cerca de 20% dos doentes bipolares, durando menos de uma semana, caracterizando-se por ocorrerem em média quatro ou mais episódios de alteração de humor, seja mania, hipomania ou depressão, ao longo de doze meses, em qualquer combinação ou ordem.^{46,64} A DB é uma condição psiquiátrica debilitante, com grande impacto negativo sobre os doentes e as suas famílias.^{7,12} Considerada uma doença heterogénica, é variável na sua apresentação e evolução de doente para doente e de um episódio para outro no mesmo doente, contribuindo para o seu difícil diagnóstico. Muitas vezes tem um curso progressivo grave com episódios frequentes, recuperação inter-episódio incompleta, sintomas afetivos sublimite e resistência ao tratamento.^{2,13,64} Contudo, em mais de metade dos casos, o episódio inaugural é de depressão, com um espaço de cerca de 5 anos até ao primeiro episódio maníaco.⁶⁴

Geralmente, os doentes bipolares e as suas famílias não aceitam com facilidade o diagnóstico estabelecido de DB, questionando o *status* de doença desta perturbação de humor. Afinal de contas, o indivíduo bipolar exterioriza reações intensas que podem ser consideradas comuns no quotidiano de pessoas “normais”/saudáveis. Em determinados momentos, qualquer sujeito pode expressar um comportamento de raiva ou tristeza diante de uma frustração ou injustiça, porém um doente bipolar tem uma maior predisposição para se deprimir ou ficar agressivo, com mais intensidade, sendo que a sua sintomatologia conduz a danos significativos nas atividades sociais e no funcionamento ocupacional. Em alguns casos a hospitalização é necessária a fim de evitar que esses mesmos danos se verifiquem.³

A abordagem clínica da DB inclui a análise de informações fornecidas pelo doente, familiares e amigos, sobre experiências de vida, sintomas, características clínicas e traços temperamentais, sendo que uma avaliação completa deve considerar: o número de episódios anteriores (que podem ter sido subclínicos); a duração média dos episódios anteriores; o tempo médio entre episódios; o nível de funcionamento psicossocial entre os episódios; respostas anteriores ao tratamento; história familiar de problemas psiquiátricos; uso atual e passado de substâncias psicoativas.^{2,12}

4. Etiologia

Apesar da DB estar entre a principal causa de incapacidade a nível mundial, a sua etiologia é pouco conhecida. Sendo considerada uma doença complexa e multissistémica, pensa-se que a sua expressão envolva fatores genéticos e epigenéticos em interação com fatores ambientais, não afetando só o funcionamento do cérebro como o de outros órgãos, apresentando várias outras comorbilidades.^{14,64}

Do ponto de vista genético, é descrita uma hereditariedade de cerca de 80%. Apesar de recentes pesquisas confirmarem a importância da genética no desenrolar desta doença, ainda não foi possível determinar a região cromossômica ou confirmar os genes responsáveis. Várias regiões estão a ser estudadas com interesse, pondo-se a hipótese de esta ser uma condição poligénica, podendo envolver diferentes genes cada um com impacto limitado.^{3,11,13,14,57} Então, é de constatar que o risco de desenvolvimento da DB em familiares de primeiro grau é consideravelmente aumentado quando comparados com grupos de controlo normais.^{10,64}

Em indivíduos geneticamente predispostos, existem provas convincentes de que os diferentes sistemas biológicos atuam entre si interferindo de modo prejudicial na expressão da doença. Mediadores inflamatórios, fatores de *stress* psicológico, *stress* oxidativo, desregulação hormonal, metabólica e da homeostase podem precipitar o primeiro episódio de humor e perpetuar a doença. O facto de um indivíduo geneticamente vulnerável enfrentar fortes *stressores* biológicos e psicossociais ao longo da vida, explica o fenótipo da doença, por reprogramar a atividade genética e promover modificações epigenéticas. Tendo um efeito duradouro sobre o substrato neural, pode causar uma deterioração do sistema nervoso central, e os neurónios vão perdendo a capacidade celular de induzir neuroplasticidade e neurotrofismo, com consequente aumento da sensibilização e propensão a episódios de humor recorrentes.^{14,49,57} A sinalização de um marcador de reparação celular específico, o *brain derived neurotrophic factor*, BDNF, encontra-se alterada e em relação potencial com a deficiência de função do glutamato, uma molécula relacionada com a plasticidade sináptica.⁶⁴

Alguns investigadores defendem que as exacerbações de humor, seja mania ou depressão, têm um efeito neurotóxico, danificando os neurónios e células da glia, tanto a nível central como periférico, verificando-se alterações bioquímicas e moleculares em sistemas de

neurotransmissão e vias de segundos-mensageiros geradores de sinais intracelulares. Com a progressão da doença esses danos vão se acumulando.^{14,49}

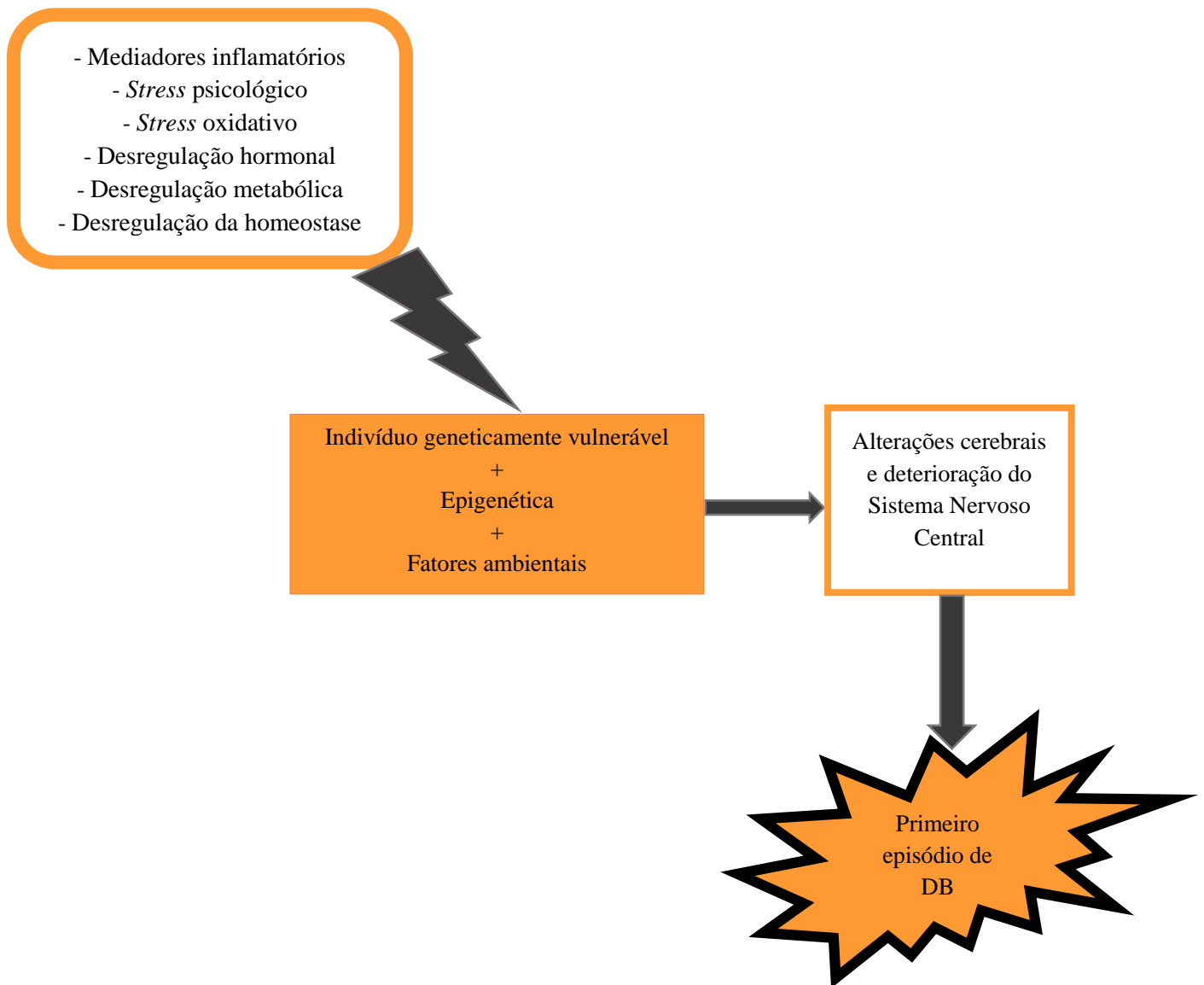


Figura 1 – Hipótese de explicação para a etiologia do primeiro episódio de DB.

É bom enfatizar que na DB não ocorrem apenas alterações de humor. Apesar de inconsistentes, tendo por base vários estudos de Neuropsicologia já realizados, é possível afirmar que ocorrem concomitantemente alterações cognitivas bem delimitadas durante os episódios depressivos ou maníacos, relacionadas com os ritmos biológicos do sono e do apetite, do equilíbrio, com as funções de memória e concentração, motivação, o livre

arbítrio e o prazer sexual. Objetivadas por Neuroimagem, estas alterações associam-se ao comprometimento de regiões específicas do cérebro relacionadas com a regulação das emoções, como: córtex pré-frontal dorsolateral, lobo temporal, cerebelo, gânglios da base e sistema límbico. Segundo estes estudos, também durante as fases de humor eutímico, o doente apresenta deteriorações cerebrais, sobretudo ao nível da memória viso-espacial e verbal, da atenção e da função executiva, com sintomas afetivos residuais. Mais de 60 % dos doentes bipolares possuem limitações nas atividades de vida diárias. Assim, pode-se afirmar que esta doença é caracteristicamente instável, tanto a nível do humor, como do funcionamento cerebral. Além disso, estas deficiências funcionais são consideradas indicadores potenciais da cronicidade e deterioração observadas na DB.^{3,12,15,24}

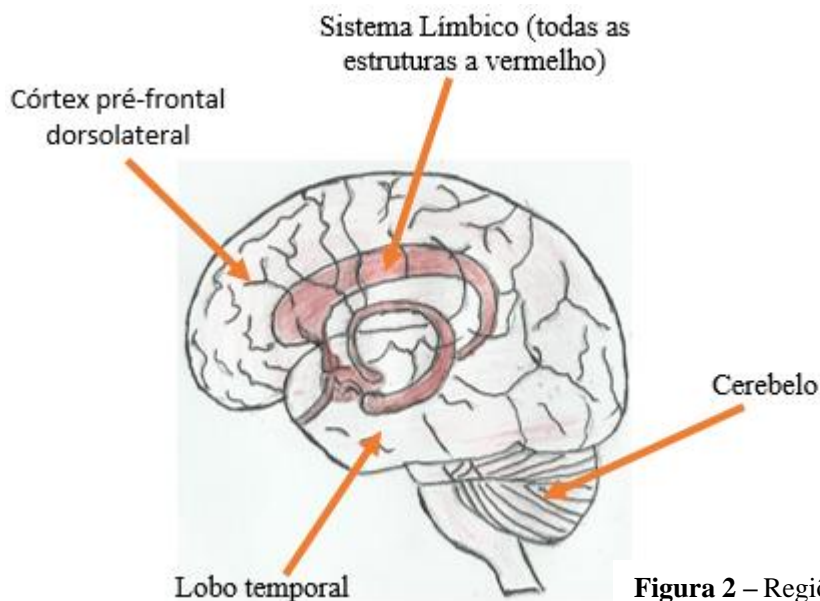


Figura 2 – Regiões cerebrais envolvidas na DB.

5. Prognóstico e tratamento

A taxa de mortalidade nos doentes bipolares é cerca de 3-5%. Sendo maioritariamente devida a suicídio e em indivíduos mais jovens.³ As comorbidades que coocorrem com a DB contribuem para o aumento desta taxa, constituindo importantes causas de morte natural neste grupo de doentes, sendo fundamental a sua deteção precoce.^{33,34}

Embora atualmente a adesão à terapêutica não seja a ideal, o tratamento é possível e pode diminuir substancialmente a morbidade e mortalidade associadas à sua história natural. Os objetivos do tratamento são a diminuição da frequência, gravidade e das consequências psicossociais dos episódios de humor, e a tentativa de melhorar o funcionamento psicossocial inter-episódio, evitando as recaídas. A terapêutica farmacológica assenta no uso de estabilizadores de humor, sendo o fármaco de eleição para os episódios de mania o lítio e recorrendo-se a antidepressivos nas fases depressivas, sempre com atenção ao risco de viragem dos sintomas.^{2,14,55,64} Nas fases de mania o doente beneficia de internamento, enquanto nas fases depressivas o tratamento pode ser realizado a nível ambulatorial. Como se trata de uma perturbação crónica, o tratamento de manutenção, mediante algumas indicações, deve ser considerado como potencial prevenção de recaídas.⁶⁴ Após o diagnóstico e o início da terapêutica o doente deverá ser encaminhado para o seu Médico de Família para vigilância da eficácia do tratamento, complementando o trabalho do Psiquiatra. Assim como a ajuda de um especialista em psicoterapia, focando-se especialmente na psicoeducação, se demonstra fundamental dado que estamos perante uma perturbação crónica e com risco elevado de recorrências.^{51,64}

CONSUMO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

1. Evolução histórica

É do conhecimento geral que o consumo de substâncias psicoativas (CSP) é uma prática antiga.³ Citando o SICAD, “a história das drogas é a história da humanidade”.⁵ Já em 1935, T.S. Eliot defendia que "a humanidade não pode suportar muita realidade" e segundo Aldous Huxley, em 1954, "o desejo de escapar, o desejo de transcender -se, mesmo que apenas por alguns minutos, é e sempre foi um dos principais apetites da alma".⁶⁶

Pessoas de todas as culturas, ao longo da história, têm procurado formas de alterar o humor ou a percepção. Muitas das substâncias psicoativas descritas desde a pré-história foram sendo utilizadas na sua forma natural para fins terapêuticos ou utilizadas em rituais religiosos. Porém, com o passar do tempo este uso sofreu uma grande disseminação na sociedade moderna, e tem havido uma tendência para o desenvolvimento de preparações de drogas mais potentes que contêm uma maior concentração do seu princípio ativo, assim como, o desenvolvimento de vias de administração que produzam efeitos mais rápidos e intensos (por exemplo, a via intravenosa). Esta propagação associa-se a um aumento dos problemas inerentes ao consumo de drogas, causando prejuízos importantes e complicações graves ao nível da saúde geral tanto do indivíduo, como consequentemente da sua família e da sociedade em que está inserido, possuindo um enorme relevo social e implicando a busca destes indivíduos por profissionais de saúde, de várias especialidades.^{3,65,66}

2. Tipos de substâncias psicoativas

Atualmente, quando se falam em substâncias psicoativas há que ter em conta dois principais grupos distintos, as substâncias lícitas (tais como o álcool, o tabaco ou certos medicamentos) ou ilícitas (na gíria denominadas “drogas”) suscetíveis de alterar o estado de consciência e os comportamentos de um indivíduo.¹ Ainda a acrescentar, nos últimos anos, centenas de novas substâncias psicoativas, como as *legal highs* têm surgido no mercado de “drogas recreativas” na Europa.^{1,62}

3. Epidemiologia

O consumo de drogas é uma prática quase universal.⁶⁵ A atitude da sociedade perante o uso deste tipo de substâncias e aqueles que as consomem tem oscilado, de proibição e

condenação à tolerância e tratamento.⁶⁶ Contudo a maioria das opiniões sobre um consumidor de drogas acaba por fazer referência à questão biológica/orgânica, sendo que 57,4% da população geral afirma que o considera um indivíduo doente.¹

Existem poucos estudos que contabilizem a taxa de consumidores de substâncias psicoativas, contudo estes valores podem ser sugeridos por inquéritos realizados à comunidade.⁶⁶ Segundo os resultados do terceiro Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral, publicado em 2012, a prevalência deste consumo na população portuguesa rondava os 9,5%. Por norma os consumos são particularmente marcados em indivíduos jovens adultos (15-34 anos), solteiros, do sexo masculino.¹

Entre as taxas de CSP as relativas ao consumo de substâncias lícitas, situam-se, compreensivelmente, em patamares mais elevados do que as substâncias ilícitas, atingindo valores de cerca de 74% da população que alguma vez consumiu ao longo da vida no caso das bebidas alcoólicas e de cerca de 46% no caso do tabaco. No que toca ao uso de medicamentos, a taxa de prevalência ao longo da vida é de 20,4%, sendo que, em 19% dos casos se verificou o recurso a receita médica.¹

Das substâncias ilícitas, a mais consumida é a *cannabis*, apresentando uma taxa de prevalência ao longo da vida de 9,4% no conjunto da população. Estes valores são bastante inferiores para outras substâncias ilícitas: 1,3% para o *ecstasy*, 1,2% para a cocaína, 0,6% para a heroína, LSD e cogumelos alucinogénios e 0,5% para as anfetaminas. Quando se verificam consumos múltiplos, a *cannabis* encontra-se sempre presente entre as drogas consumidas. Todavia, as taxas de prevalência do consumo de substâncias ilícitas em Portugal situam-se quase sempre abaixo dos valores médios das prevalências registadas em países europeus para os quais existe informação similar.¹

RELAÇÃO CAUSA-EFEITO ENTRE DOENÇA BIPOLAR E CONSUMO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

Em relação às novas “drogas recreativas” que foram surgindo, a taxa de consumo é menor, rondando os 0,4% de consumo ao longo da vida.¹ Apesar deste baixo número de consumidores, este tipo de drogas de origem sintética (como a mefredona ou droga *miau miau*) ou à base de plantas (por exemplo, a *Mitratna speciosa* e a *Salvia divinorum*), merece uma atenção especial. Estas foram produzidas com o intuito de não infringir as leis das drogas, da Medicina e da defesa ao consumidor, por isso, a sua composição esteve em constante variação, de forma a serem consideradas de consumo legal. Perante este facto, nem o consumidor, nem o médico podem identificar exatamente o que está a ser consumido.^{62,65} Em Portugal, no ano de 2013, reconhecendo-se o potencial lesivo deste tipo de produtos, muitos dos seus estabelecimentos de venda foram encerrados.⁶⁵

Tabela 1: Prevalência ao longo da vida dos tipos de substâncias psicoativas¹	
Tipos de Substâncias Psicoativas	Prevalência ao longo da vida
Substâncias Lícitas	
Álcool	74%
Tabaco	46 %
Medicamentos	20,4%
Substâncias Ilícitas	
<i>Cannabis</i>	9,4%
<i>Ecstasy</i>	1,3%
Cocaína	1,2%
Heroína, LSD e cogumelos alucinogénios	0,6%
Anfetaminas	0,5%
Legal highs	0,4%

¹ Informação retirada do III Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral, 2012.

4. Razões de consumo

São múltiplas as razões dadas para o CSP, podendo variar entre indivíduos, e até ao longo do curso de vida de um mesmo indivíduo.⁶⁶ Estas incluem: relaxamento; esquecimento de problemas do quotidiano; procura de um estado *high*; efeitos de prazer; norma cultural

em algumas subculturas; “auto-medicação” para ansiedade, fobia social, timidez, insônia, sintomas de doença psicótica, e prevenção do desenvolvimento de sintomas de abstinência.^{1,66} Há evidências do aumento da vulnerabilidade para o CSP em indivíduos com história familiar de abuso de substâncias.⁶⁶

A característica definidora da repetição deste consumo é a força motivacional e a diminuição da capacidade de controlo do desejo de consumir uma substância apesar das suas consequências econômicas, sociais e / ou relacionadas com a saúde.³⁴

5. Etiologia

Vários estudos realizados, e vários modelos de Neuroanatomia e Neuropsicologia tentando encontrar uma etiologia para o CSP, revelaram que este se encontra relacionado com a existência de alterações cerebrais, especialmente no córtex pré-frontal, na região subcortical rica em dopamina (amígdala, corpo estriado, tálamo e hipocampo), que leva ao aparecimento de alterações em mecanismos de recompensa e impulsividade.^{7,30} Este tipo de substâncias tem capacidade de modular o sistema de recompensa cerebral, atuando em diferentes vias de neurotransmissão, de forma a inibir ou potenciar a sua função, produzindo efeitos sentidos como positivos, o que leva ao reforço do comportamento de consumo.⁶⁵ Também pode ser explicado que a sensibilidade de um indivíduo para o CSP seja reflexo de uma infância difícil, sendo sujeito a vários *stressores* que possam precipitar a busca por drogas e perpetuá-la na vida adulta.^{38,66} Traços de personalidade impulsiva predisõem a este consumo, aumentando os estímulos de orientação e desinibição para comportamentos de adição. Também o CSP aumenta a impulsividade, ativando os sistemas catecolaminérgicos relacionados com estes estímulos.⁵⁵

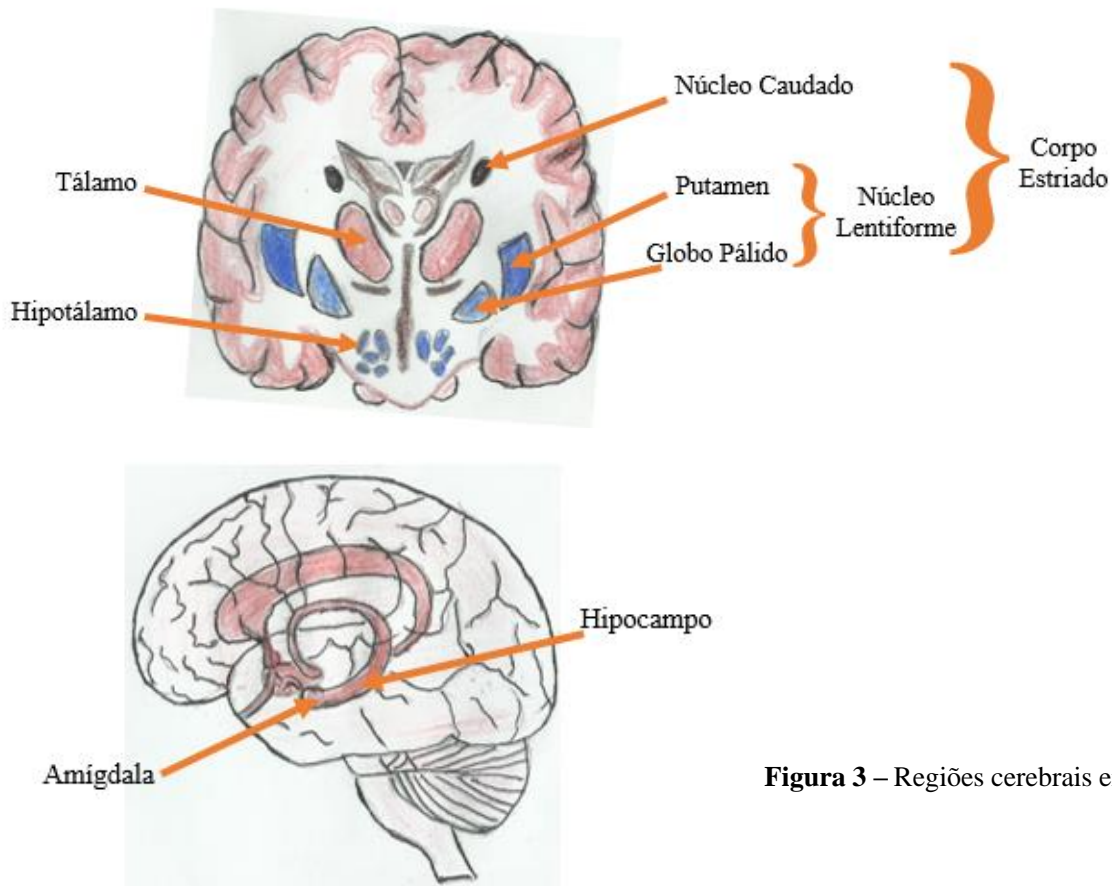


Figura 3 – Regiões cerebrais envolvidas no CSP.

6. Prognóstico e tratamento

O facto de uma grande quantidade de indivíduos consumirem drogas diariamente pode levar-nos a pensar erradamente que esta prática carece de riscos/consequências.⁵ Tendo em conta que o padrão dos riscos associados com o uso de substâncias muda de acordo com o tipo, a dose e a via de administração, estes incluem: toxicidade aguda; toxicidade comportamental (por exemplo, um indivíduo saltar de uma altura elevada por acreditar que consegue voar); efeitos tóxicos de contaminantes das substâncias; problemas médicos secundários; problemas psiquiátricos secundários; risco de desenvolvimento de dependência; consequências negativas sociais, ocupacionais, conjugais e forenses, entre outros.^{48,66} O prognóstico destes doentes pode ser um pouco sombrio, com altas taxas de

recaídas, intercorrências médicas e psiquiátricas e com destruição da harmonia familiar, laboral e comunitária, perdendo-se o apoio necessário.⁶⁵

O CSP associa-se a um elevado índice de perturbações psiquiátricas, maioritariamente relacionadas com a ansiedade ou o humor, estimando-se que cerca de metade da população consumidora de drogas sofra de alterações do seu estado mental. Em alguns estudos, demonstrou-se que este consumo pode induzir diretamente neurotoxicidade, levando ao aparecimento de um transtorno psicótico, com delírios e/ou alucinações, tanto durante a fase de intoxicação como em estados de abstinência. Devido a este facto, pode existir dificuldade no diagnóstico diferencial entre estes e os doentes que padecem de uma doença psicótica primária, com comorbilidade de consumo de substâncias. Também é verdade que este consumo possa ser responsável pela exacerbação de um transtorno pré-existente (por exemplo, transtornos de ansiedade e pânico, do humor).^{17,53,65,66}

Os transtornos relacionados com o CSP estão entre as doenças psiquiátricas mais comuns.⁴¹ Perante um indivíduo que consuma substâncias psicoativas, recorrendo aos critérios apresentados no DMS-5, pode ser realizado o diagnóstico de Transtorno Relacionado com Substâncias, que por sua vez se divide em dois grupos: transtornos induzidos por substâncias e transtornos por consumo de substâncias. Para esse diagnóstico o consumidor terá que preencher dois ou mais dos seguintes critérios: uso perigoso; problemas sociais relacionados com o consumo; incumprimento dos seus principais papéis devido ao consumo; síndrome de abstinência; tolerância; uso de maior quantidade/mais tempo; intenções repetidas de deixar/controlar o consumo; muito mais tempo do que pensava a consumir; problemas físicos/psicológicos relacionados com o consumo; deixar de fazer outras atividades devido ao consumo; *craving*.⁵⁰

No que diz respeito ao tratamento destes indivíduos, este pressupõe-se que tenha carácter voluntário, exceto em casos de urgência de intoxicação ou abstinência. Assim, o sujeito

tem que ter motivação para alterar o seu comportamento. Para além da atitude de abstinência pode ser necessária a administração de fármacos dependendo muito do tipo de substância consumida e do estado do doente.⁶⁵

RELAÇÃO CAUSA-EFEITO ENTRE DB E CSP

Em Psiquiatria as situações de comorbilidade são comuns. Mais do que um diagnóstico pode ser verificado num mesmo indivíduo, tanto de forma simultânea como sequencialmente, o que impõe a especial atenção no processo de diagnóstico analítico-descritivo destas condições.^{60,61} A comorbilidade das perturbações que fazem parte do espectro bipolar é evidente para perturbações de ansiedade, comportamento e devidas a substâncias.⁶⁴

Assim, frequentemente, a DB e o CSP coocorrem num mesmo indivíduo.^{16,19,27,30-33,37 47,54,55} Investigações epidemiológicas sugerem que a comorbilidade deste consumo é mais prevalente em doentes bipolares do que em qualquer outro grupo de doentes psiquiátricos^{12,16,18,24,26,28,40,43,55}, por esse facto, muitos especialistas chegam a mencionar esta situação como uma regra e não uma exceção.^{3,48,55}

Se por um lado a DB – tanto o tipo I, como o tipo II - é uma condição associada a um elevado risco para qualquer situação de consumo de substâncias que alterem o funcionamento cerebral, causando efeito depressor ou estimulante^{3,16,20,40}, por outro lado os indivíduos com transtornos por CSP apresentam uma elevada frequência de comorbilidades psiquiátricas, como a DB.¹⁷

Cerca de 28,9% de todos os indivíduos diagnosticados com uma perturbação mental, em algum ponto da sua vida possuirão também um diagnóstico relacionado com o CSP.³¹ Este consumo pelo doente bipolar é extremamente comum e mais frequente que o

observado na população em geral.^{41,44} Vários estudos efetuados relataram que, entre os doentes bipolares, 50-60% possuem, ao longo do seu percurso, história de coocorrência de CSP.^{16,18,20,32,40,52,54} Sendo que destes doentes, 18,3 % são mulheres e 40,3 % são homens.³ As drogas mais consumidas entre os doentes bipolares são a *cannabis* e o álcool.¹⁹

Alguns estudos, como o *Epidemiologic Catchment Area (ECA)* demonstraram que existem diferenças na prevalência do CSP entre os dois tipos de DB.^{42,48} Doentes bipolares tipo 1 possuem maiores taxas de consumo (42-78%) quando comparados com os do tipo 2 (17-48%).^{48,54,57}

Para além de esta coocorrência ser bastante prevalente, ambas as condições possuem alto potencial de limitação da autonomia, logo um doente bipolar que consuma substâncias psicoativas, terá as suas capacidades ainda mais comprometidas, apresentando uma menor qualidade de vida, com uma maior incapacidade psicossocial.^{18,19,24,26,27,30,41,51} Pensa-se que os efeitos prejudiciais de cada perturbação sejam agravados pela presença da outra.³²

As conclusões sobre a interação do CSP com a DB são inconsistentes, dado que esta relação é considerada um pouco complexa.^{40,44} Na literatura atual, muitas pesquisas relatam que o curso da DB em consumidores de drogas é mais severo, com uma elevada frequência e maior gravidade de episódios de humor, maior ocorrência de estados mistos e ciclagem rápida, maior persistência de sintomas inter-episódio, um maior tempo de recuperação, um menor tempo para recaída, uma maior taxa de suicídio e, conseqüentemente, de mortalidade.^{3,18,19,26,29,32,38,42,44,45,54,55,57} Além disso, constata-se um associado aumento da violência, das re-hospitalizações psiquiátricas, pior prognóstico e má adesão terapêutica, comparando com os doentes bipolares sem história de

CSP.^{18,19,24,26,29-32,34,40,45,54,55,57} Sendo que o consumo de substâncias atual ou passado possui riscos semelhantes.^{18,40} Divergentemente, alguns estudos demonstraram que o número de episódios, as re-hospitalizações, a taxa de suicídio e o tempo de recuperação não possuem um aumento significativo quando comparando os doentes bipolares com ou sem história de CSP, sendo, contudo, associado um aumento da velocidade de mudança de estado de humor (mania, depressão, hipomania).^{26,40,44} Outras investigações têm sugerido que alguns doentes bipolares que consomem substâncias ainda que tenham redução do funcionamento global, social, educacional e da qualidade de vida, podem ter um curso de doença igual ou até menos grave quando comparados com os não consomem drogas.^{40,44}

Para além disso, está relatado que esta associação deixa o indivíduo ainda mais suscetível ao desenvolvimento de várias outras comorbidades, como doenças cardiovasculares, Diabetes *Mellitus* e obesidade.^{33,34,42}

Em relação à influência do CSP na idade de início da DB, existem também várias divergências⁴⁴. Alguns estudos defendem que o uso indevido de substâncias está associado a um início mais precoce das primeiras crises bipolares, assim como que um doente bipolar inicia o consumo de drogas mais cedo que um indivíduo saudável^{3,18-20,38,44,45}; enquanto outros estudos relatam não existirem diferenças significativas.^{16,19,44}

Todas estas inconsistências apresentadas, a elevada prevalência e a natureza refratária deste diagnóstico duplo justificam atenção clínica reforçada e um esforço continuado para melhorar a eficácia do diagnóstico, tratamento e a gestão da doença.^{3,24,26,31,44}

As causas subjacentes da elevada comorbidade entre DB e CSP permanecem mal entendidas^{20,30,31,41,44}, reconhecendo-se que as relações etiológicas entre estas sejam complexas, heterogêneas, bidirecionais e variáveis ao longo do tempo.⁴¹

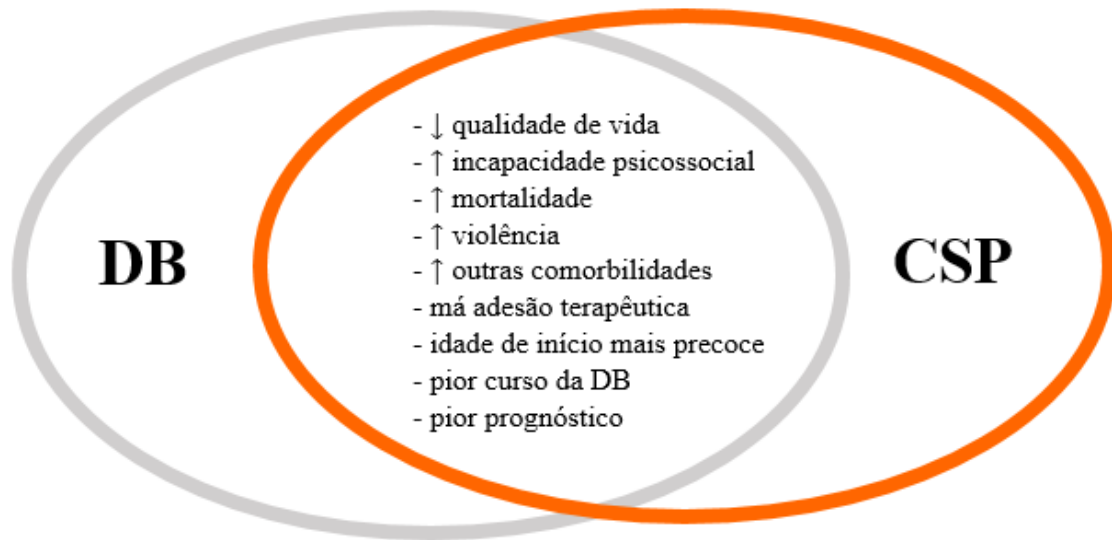


Figura 4 - Possíveis consequências negativas da correlação entre DB e CSP num mesmo indivíduo.

Enquanto uns defendem ser o aparecimento do transtorno bipolar num indivíduo que constitui um fator de risco para o início de consumo de substâncias, outros relatam que o uso de drogas precede o início da bipolaridade.^{17,20,40,41,55} Esta conexão está descrita como sendo superior especialmente em indivíduos do sexo masculino.^{17,44,54} Assim como o demonstrado em cada distúrbio individualmente, ambos mais comuns em indivíduos jovens adultos, homens e solteiros.^{1,3,10}

Múltiplas pesquisas para entender se esta associação se trata de uma “agregação” ou “causação” têm sido realizadas^{3,20,43}, assim como, para definir a sua ordem de desenvolvimento.^{32,34} Nesse caso, várias hipóteses têm sido propostas^{37,41}:

- Algumas evidências apontam que a DB geralmente antecede o uso indevido de substâncias. Por não conseguirem lidar com a doença, os doentes bipolares como forma de *coping*, recorrem ao CSP, “auto-medicando-se” para diminuir o sofrimento resultante da doença e para alterar a sintomatologia durante os episódios de humor, estabilizando-a.

Este consumo pode tanto precipitar quanto perpetuar estes episódios, facilitando a sociabilidade.^{3,18,20,26,31,35,37,41} Neste sentido, existem relatos de pacientes bipolares que consomem drogas durante os episódios de mania de modo a acentuar este estado.³² Num estudo efetuado, 96 % dos indivíduos bipolares assumiram o uso de substâncias com este fim.¹⁸ Dentro desta hipótese, também existem descrições de que um doente bipolar pode iniciar o CSP com este intuito, mas que muitas vezes o prolonga, mesmo que este não continue a fornecer o alívio de sintomas, por perder a capacidade de avaliar as consequências dos seus atos;³²

- Outra hipótese, tendo em conta que a DB é muito prevalente e persistente em crianças e adolescentes, defende que esta precede o início de consumo de drogas e nesta faixa etária constitui por si só um fator de risco para esta comorbidade, em comparação com o diagnóstico mais tardio, na idade adulta. Este risco pode ser explicado considerando que um adolescente bipolar possui traços que propiciam o início do uso de substâncias, como um julgamento pobre, autocontrole limitado, desinibição.^{20,51} Estudos relatam a existência de história familiar de CSP como outro fator de risco para o seu desenvolvimento^{16,17,19}, sendo considerado um dos aspetos mais altamente hereditários no caso da Bipolaridade familiar. A constatação de que uma maior união familiar parece reduzir o risco para o início do consumo entre os jovens bipolares converge com descobertas anteriores que indicam que o conflito familiar, a baixa participação dos pais e baixo vínculo familiar estão associados com o começo do uso de substâncias entre este grupo de doentes.¹⁶ Uma vez que um adolescente bipolar experimenta uma droga, terá maior probabilidade de se tornar seu consumidor usual, sofrendo consequências mais graves, como o suicídio, em comparação com os adolescentes saudáveis;^{16,45}

- A exposição a substâncias psicoativas, por si só, está relacionada com um risco elevado de doença mental grave.⁴³ Num estudo realizado, em cerca de um terço dos casos

foi verificado que no momento de diagnóstico de DB, os indivíduos já consumiam previamente substâncias psicoativas.^{20,30,55} Ou seja, existe a hipótese de que seja este consumo que ao ser repetido, resulte em alterações neuroquímicas cerebrais, precipitando os primeiros episódios de humor (depressão ou mania).^{31,37,41} Como que ao expor o Sistema Nervoso Central a níveis elevados de substâncias psicoativas, ocorra um fenómeno de *kindling* que aumenta o risco futuro de estados de humor refratário, em indivíduos sem grande vulnerabilidade para DB,^{26,44}

- Existem provas crescentes da sobreposição de anormalidades funcionais em sistemas neurais na DB e nas suas comorbidades, principalmente no CSP. Estudos realizados sugeriram que a vulnerabilidade para o desenvolvimento de DB num indivíduo que consuma drogas pode estar relacionada com a presença de deficiências neurológicas específicas, sendo o seu aparecimento e a dimensão dos seus sintomas um reflexo da afeção de certas áreas cerebrais. Padrões anormais em regiões implicadas no processamento emocional e motivacional são visualizados no cérebro de consumidores de drogas, podendo estes ser, então, responsáveis pelo despoletar da DB. Já que bipolares consumidores de drogas possuem anormalidades ainda mais severas nestas regiões;^{12,30}

- Outra hipótese consiste na ideia de que esta associação pode não ser só uma comorbidade mas surgir de uma diátese comum.³² Estudos genéticos e familiares realizados sugerem a existência de vulnerabilidades genéticas comuns.³⁸ Do ponto de vista da Neuropsicologia, as investigações efetuadas geralmente indicam a presença de disfunção cognitiva mesmo em períodos de eutimia em doentes bipolares, da mesma forma que, em geral, o consumo de substâncias está associado a défices neuropsicológicos debilitantes que não regridem mesmo depois de longos períodos de abstinência. Estudos relatam que indivíduos diagnosticados com estas duas condições possuem funcionamento cerebral ainda mais diminuído, quando comparados com os grupos de controlo.²⁴ Assim,

um crescente volume de evidências aponta para a existência de anormalidades cognitivas que sobrepostas podem contribuir para o desenvolvimento tanto da DB, como para o início do CSP.^{24,30} Recorrendo à Neuroimagem, na DB as alterações focam-se nas regiões pré-frontais dorsolaterais e no sistema límbico, havendo déficit no processamento emocional, devido à diminuída conectividade entre estas regiões. Similarmente em indivíduos com CSP as modificações centram-se no córtex pré-frontal e nas regiões subcorticais envolvidas no processamento de recompensa e impulsividade.⁷ A hipótese de que a DB e os transtornos aditivos compartilham fatores genéticos comuns é consistente com a observação da partilha de alterações semelhantes ao nível das redes cerebrais;^{7,38}

- A causa para esta coocorrência pode estar na existência de personalidades vulneráveis comuns em ambas as condições. Segundo o Sistema de Abordagem Comportamental (BAS), a sensibilidade e a impulsividade são traços de personalidade compartilhados na DB e no CSP.^{37,44,55} Nesta linha de pensamento, existem pesquisas que tentaram perceber qual o “clique” que leva a que uma pessoa com determinada personalidade vulnerável comece a padecer de uma e/ou de outra perturbação, concluindo que existem fatores de *stress* precipitantes, que variam entre indivíduos, dependendo das experiências de adversidade do início de vida de cada um. Estes *stressores*, que podem ser endógenos e/ou exógenos, aumentam o nível de catecolaminas, ativando os recetores das vias serotoninérgica e glutamatérgica. São também responsáveis pela recorrência de episódios de humor, de consumo de substâncias e por uma má progressão de doença e má adesão à terapêutica. Assim, parece haver a possibilidade de um ciclo vicioso em que *stressores*, episódios de humor e uso indevido de substâncias, pode cada um, levar ao aumento da vulnerabilidade e à recorrência dos outros.^{38,55} Compreender o papel destas

vulnerabilidades de personalidade pode ser especialmente importante, pois representam potenciais pontos de intervenção comportamental;³⁷



Figura 5 – Hipótese de explicação para a recorrência de episódios de humor e/ou de CSP.

- Outra hipótese é que apesar da coocorrência frequente desses distúrbios, existe a possibilidade de estes serem independentes, ocorrendo coincidentemente num mesmo indivíduo.⁴¹ Em alguns estudos efetuados, com participantes que possuíam sintomas tanto de CSP como de bipolaridade, não houve padrão estatisticamente significativo de associação temporal entre eles.²⁷ Novas evidências indicam que a temporalidade do início define subpopulações distintas, com diferentes cursos de doença, prognóstico e tratamento.³⁴

1ºDB --> 2ºCSP	1ºCSP --> 2ºDB	DB + CSP	DB ≠ CSP
<ul style="list-style-type: none"> • "Auto-medicação" • Faixa etária vulnerável • História parental de CSP 	<ul style="list-style-type: none"> • Fenômeno de <i>kidling</i> • Deficiências neurológicas específicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Personalidades vulneráveis comuns • Fatores genéticos e alterações neuronais comuns 	<ul style="list-style-type: none"> • Ocorrência coincidente

Figura 6 – Hipóteses de relação entre DB e CSP.

ÁLCOOL E DOENÇA BIPOLAR

Do CSP entre os doentes bipolares, o consumo de álcool é considerado a sua maior comorbidade^{7,11,21,25,36,41}, verificando-se em cerca de 45-50% dos doentes.^{7,11,23,36,58} Este consumo chega a ser até cinco vezes mais prevalente entre os doentes bipolares do que na população geral.⁴¹ Contudo um estudo efetuado concluiu que apesar de ser, entre os doentes adultos, a substância que lidera, entre os adolescentes o consumo de outras drogas é mais comum.¹⁹ A taxa de consumo de álcool é maior no doentes do sexo masculino.¹¹ Os estudos específicos sobre o consumo de álcool em doentes bipolares relatam maiores défices cognitivos, especialmente no campo da memória visual e verbal, no funcionamento executivo e no raciocínio.^{24,42} Assim como um pior curso de doença, maior número de episódios de humor e hospitalizações, maior taxa de suicídio, mau prognóstico e má adesão ao tratamento.^{3,11,21,25,27,34,41,58} Um estudo transversal em indivíduos bipolares consumidores de álcool concluiu que mesmo o consumo moderado (<4 bebidas/semana para homens e <2 bebidas/semana para mulheres), pode ser associado a um curso mais difícil de DB.^{27,40} Apesar disso, quanto mais tardio o início do consumo de álcool e quanto mais precoce for a abstinência melhor o prognóstico do doente

bipolar.^{17,42} Porém, em vários estudos foi evidenciado que mesmo os grupos em abstinência completa apresentavam o seu desempenho cognitivo comprometido.²⁴

Como o observado para o CSP em geral, a relação temporal entre o começo do consumo de álcool e a sintomatologia bipolar ainda não foi claramente estabelecida e continua a ser uma questão ambígua.²⁵ Contudo, vários estudos demonstram que indivíduos nos quais o consumo de álcool antecede o início da DB são propensos a ser mais velhos, com maior nível de escolaridade, com o primeiro episódio de humor em idades mais avançadas e com menos episódios mistos, recuperando mais rapidamente. Contrariamente indivíduos com diagnóstico de DB precedendo o consumo de álcool exibem mais ciclos rápidos, estados mistos, maior tempo por cada episódio afetivo e vários sintomas provenientes do consumo de álcool.^{11,34}

Apesar de existirem poucos estudos que relacionem diretamente o álcool com a DB foram nomeadas várias possibilidades para esta correlação:¹¹

- O consumo de álcool proporciona um estado de disforia, o qual muitos doentes bipolares procuram, sobretudo quando atravessam episódios depressivos, mas também em mania, ou em estado eufímico. Tornando o indivíduo mais social, desinibido, menos preocupado.⁵⁹ Assim um doente bipolar pode começar a consumir bebidas alcoólicas de forma a “auto-medicar” os sintomas de humor;¹¹

- Outras investigações defendem que é o consumo de álcool que ativa uma predisposição para o desenvolvimento da Bipolaridade, embora não exista evidência genética ou familiar;¹¹

- Em doentes bipolares vários estudos de Neuroimagem observaram anormalidades de regiões do cérebro que se sobrepõem às encontradas num cérebro de um alcoólico, incluindo o córtex pré-frontal dorsolateral, o giro do cíngulo anterior e as regiões

subcorticais (amígdala, gânglios basais).^{11,21} Especialmente o núcleo caudado direito tem sido associado a um aumento de desejo por álcool.³⁰ Existindo então a hipótese de uma etiologia comum;

-Em relação à hipótese genética, apesar de ambas as condições serem hereditárias, não está bem esclarecido se são os mesmos fatores genéticos que aumentam o risco de cada uma.⁷ Foi demonstrado o papel de alguns genes na associação de alcoolismo com DB. Estes parecem aumentar de forma independente a suscetibilidade do seu desenvolvimento.^{36,58} Existem vários genes candidatos que podem potencialmente explicar esta associação, como os dois haplótipos do gene BDNF, recentemente identificados como sendo mais comuns em doentes bipolares que consomem álcool do que em bipolares que não praticam este consumo. Outros genes, como os que codificam as vias dopaminérgica e serotoninérgica, foram tidos em conta para influenciar o risco desta comorbidade, mas nenhum fornece características consistentes da magnitude dos seus efeitos;^{7,11,36,58}

- Na área da Neuroquímica Cerebral foram encontradas anormalidades semelhantes em relação aos neurotransmissores cerebrais, sobretudo nas vias da serotonina/dopamina¹¹ e nas vias glutamatérgicas, sugerindo patologia semelhante entre DB e consumo de álcool. Apesar de existirem inconsistências entre os estudos, tanto na DB como no alcoolismo existem relatos de alterações nos metabolitos cerebrais, que refletem o estado de funcionamento cerebral. Ao estarem alterados sugerem a ideia de que estas perturbações estejam associadas a deficiências na neuroplasticidade e resiliência celular.²¹

Tabela 2. Hipóteses de relação entre álcool e DB
- Teoria da “auto-medicação” ^{11,59} ;
- Álcool predispõe a DB, sem evidência genética ou familiar ¹¹ ;
- Alterações cerebrais sobrepostas ^{11,21,30} ;
- Hipótese genética ^{7,11,36,58} ;
- Alterações dos metabolitos cerebrais ^{11,21} .

Mesmo com várias possibilidades levantadas, as bases etiológicas que caracterizam a associação entre a DB e o consumo de bebidas alcoólicas ainda se encontram desconhecidas, com bastantes divergências entre estudos.^{21,58}

CANNABIS E DOENÇA BIPOLAR

A *cannabis* é uma das substâncias psicoativas mais usadas entre os doentes psiquiátricos, especialmente na DB, sendo uma das suas grandes comorbilidades.^{29,39,56} Estima-se que cerca de 20 % dos doentes bipolares consomem este tipo de droga, valor que se eleva quando se considera que 2/3 destes já a utilizaram em algum momento das suas vidas, mesmo que não o realizem presentemente.²⁹ É a substância psicoativa mais utilizada pelos adolescentes bipolares.^{30,53} Os consumidores são na sua grande maioria do sexo masculino,³⁹ apresentando maiores índices de uso concomitante de outras substâncias psicoativas ilícitas.^{29,56}

A principal razão relatada para o seu uso pelos consumidores em geral, mesmo os não bipolares, é o facto da *cannabis* ser uma droga com efeito euforizante, e aquando o consumo em grandes quantidades as consequentes alterações psicológicas e de comportamento podem manter-se por mais alguns dias, para além da intoxicação aguda que ocorre no momento de consumo. Estas modificações incluem sintomas de humor,

como entusiasmo e aumento da autoestima/grandiosidade, assim como sintomas psicóticos, como delírios e alucinações, despersonalização e desrealização. O uso crônico desta substância pode perpetuar estes sintomas, com variações bruscas de humor.²⁹

Os efeitos deletérios da *cannabis* dependem da dose utilizada, da precocidade do início do consumo, das características da personalidade do indivíduo e da sua suscetibilidade para complicações psiquiátricas.⁴¹ O seu consumo está associado a uma idade de início de DB mais precoce, a sintomas mais graves com menor remissão, maior incapacidade, uma taxa de suicídio mais elevada e baixa adesão à terapêutica.^{26,34,39,42,56} Contudo, alguns estudos contrariam estas afirmações, não dando responsabilidade à *cannabis* por um pior curso de DB.²⁹

Das pesquisas realizadas, pode-se considerar que subsistem duas importantes relações entre a *cannabis* e o humor, ou ocorrem alterações do estado basal em consumidores sem quadro psiquiátrico estabelecido ou ocorre a precipitação e/ou intensificação de sintomas de condições psiquiátricas específicas.²⁹

Em relação à sequência temporal e etiologia desta comorbilidade existem várias hipóteses propostas:

- Alguns estudos identificaram fatores comuns entre as duas, como fatores genéticos e traços de personalidade impulsiva. Apesar de relacionarem a precipitação destas condições com *stressores* e vivências difíceis na infância, estes não chegaram à conclusão se a vulnerabilidade genética para um transtorno pode facilitar ou não o aparecimento do outro.²⁹ Contudo, um polimorfismo no gene que codifica o transportador de 5-HT encontrado nos doentes bipolares foi considerado candidato a ser responsável pela predisposição do indivíduo, que em conjunto com o ambiente precipita os sintomas psiquiátricos. Em portadores deste polimorfismo foi verificado concorrentemente o

consumo de *cannabis*. Em vários estudos, esta alteração genética encontra-se relacionada com esta associação, porém, não a explica;⁵⁷

-Estudos de Neuroquímica cerebral levam a supor que o princípio ativo da *cannabis* tem ação em neurotransmissores que se encontram relacionados com a DB, mostrando-se aumento da atividade dopaminérgica e glutamatérgica no córtex pré-frontal. A *cannabis* é considerada um *stressante*, que eleva os níveis de cortisol, e por sua vez, eleva a dopamina. O efeito de *kindling* e sensibilização comportamental resultante do consumo de *cannabis* pode precipitar o aparecimento do quadro de DB;^{29,57}

- Outro modelo etiológico apresentado defende que o estímulo para o uso de *cannabis* é reforçado pela presença prévia de DB, com as suas oscilações bruscas de humor, impulsividade e julgamento crítico da realidade, ou com o intuito de “automedicação”, no qual os doentes procuram a droga para aliviar os sintomas ou para combater o isolamento social e a falta de estrutura nas atividades diárias, facilitando o convívio social;²⁹

-Doentes bipolares que consomem *cannabis* apresentam alterações estruturais em várias áreas, no córtex pré-frontal e temporal, no giro fusiforme, bem como nas regiões subcorticais, como o hipocampo e o caudado direito (aumentado na comorbilidade), que estão relacionadas com a regulação emocional e motivacional. Num estudo realizado foram observadas diferenças entre o volume e densidade de substância cinzenta entre adolescentes bipolares com e sem consumo de *cannabis* que se sobrepõem com porções do sistema límbico, nas quais foram observadas anormalidades morfológicas na DB isolada. Sendo que estas zonas estão envolvidas na regulação de humor, o consumo deste tipo de droga num doente bipolar pode resultar destas alterações que se pensa serem responsáveis, também, pela sintomatologia bipolar.³⁰

Tabela 3. Hipóteses de relação entre <i>cannabis</i> e DB
- Fatores genéticos e personalidades comuns ^{29,57} ;
- Efeito de <i>kindling</i> ^{29,57} ;
- Teoria da “auto-medicação” ²⁹ ;
- Episódios de humor, impulsividade e julgamento crítico da realidade na DB levam ao consumo de <i>cannabis</i> ²⁹ ;
- Alterações cerebrais sobrepostas ³⁰ .

Como o relatado para as drogas em geral, a relação entre o consumo de *cannabis* e os sintomas de humor demonstra-se complexa, não existindo conclusões consistentes entre os estudos efetuados.³⁹

TRATAMENTO

Os diagnósticos duplos são uma área da Psiquiatria subtratada e subpesquisada, sendo que a maioria dos estudos existentes se concentram no tratamento de cada perturbação isoladamente.^{23,26} A associação da DB com o CSP não é exceção, grande parte dos estudos sobre Bipolaridade excluem indivíduos com história passada ou recente de CSP, e vice-versa.⁵⁵ A DB é considerada uma doença tratada de forma inadequada, cerca de 20-60 % dos doentes bipolares não aderem ao tratamento, sendo considerado em alguns estudos o CSP a principal razão para esse acontecimento.^{18,25} Além disso, o CSP normalmente não é reconhecido ou é definido como um problema secundário entre as estratégias de tratamento psiquiátrico.³⁰

Adesão ao tratamento é definida como “a medida em que o comportamento de um indivíduo coincide com as recomendações de um profissional de saúde”.¹⁸ O Médico de Família tem um papel fundamental na promoção e supervisionamento da adesão à medicação.⁵¹

Em vários estudos a coocorrência da DB com o CSP aparece associada a uma elevada taxa de má adesão ao tratamento e a uma série de consequências negativas que daí advêm. Enquanto noutros esta relação não foi identificada. Apesar de ainda não terem sido desenvolvidas investigações suficientes sobre o tipo de tratamento adequado, e subsistirem dúvidas sobre a associação entre a DB e o CSP, tem existido um esforço crescente para o desenvolvimento de técnicas diagnósticas e terapêuticas mais precisas e eficazes, que consigam aliviar simultaneamente a sintomatologia de ambos os quadros clínicos, melhorando o seu prognóstico.^{3,17,18,23,25,33,34,40,44,47} Ou seja, apesar desta associação geralmente remeter para uma pior evolução, mais estudos que tenham em conta os substratos biológicos subjacentes a este impacto negativo são necessários, podendo levar à descoberta de estratégias terapêuticas mais eficazes.^{11,38,39}

Acredita-se que as consequências a longo prazo do aumento de sensibilidade a *stressores* recorrentes, episódios de humor e o consumo de drogas têm uma forte influência na adesão terapêutica.^{3,38} Por conseguinte, esta má adesão ao tratamento pode levar a que um indivíduo sofra continuamente com os sintomas bipolares, tenha recaídas da doença ou aumente o número de hospitalizações.^{3,18,26}

Em suma, a relação entre a DB, o uso de drogas e o abandono do tratamento é provável, complexa, recíproca e variável.¹⁸ Cada condição complica o tratamento da outra⁵⁵ existindo várias razões hipotéticas para a pobre adesão ao tratamento neste grupo de doentes, tais como:

RELAÇÃO CAUSA-EFEITO ENTRE DOENÇA BIPOLAR E CONSUMO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

- Receio dos efeitos secundários da combinação dos fármacos prescritos com as drogas que consome;²⁶
- Desconfiança na eficácia do tratamento médico, recorrendo a informações encontradas nos Media ou na *Internet*;^{41,45}
- Reflexo de uma má relação médico- doente;^{3,26,51}
- Baixo nível económico e baixo nível educacional que levam a um difícil acesso aos recursos;^{42,47}
- Consequência do comprometimento cognitivo observado em ambas as perturbações, que ao persistir entre episódios, dificulta o tratamento e a recuperação;^{24,47}
- Se for ignorado o CSP e for prescrito o tratamento convencional para a DB isolada, este não se demonstra eficaz, dado que alguns estudos defendem que a associação destas condições leva a um pior curso da doença. Devido a esse facto os doentes abandonam a terapêutica por não percecionarem melhorias;²⁵
- Tendo em conta a teoria da “auto-medicação”, os doentes recorrem a substâncias psicoativas para aliviar os sintomas de humor, acabando por não tomar a medicação prescrita;^{16,45,51}
- Um episódio de humor no início do tratamento é associado com o seu abandono, refletindo o facto dos sintomas bipolares interferirem com o funcionamento diário: julgamento prejudicado, maior interesse por comportamentos agradáveis e arriscados;^{42,47}
- Abandono da medicação quando se encontram estáveis, por acreditarem que níveis de hipomania são tão aceitáveis como a “normalidade”, não encarando a DB como uma condição crónica;⁵¹
- Falta de conhecimento sobre a doença;³

- História familiar de transtornos psiquiátricos;³
- Personalidade impulsiva que contribui para a não adesão à terapêutica;⁵⁵
- Resposta mais fraca em jovens, devido à elevada pressão social para o CSP e ao reflexo do atraso de desenvolvimento e reorganização neuronal do córtex pré-frontal, a área implicada nas doenças provenientes dos vícios e que se encontra em desenvolvimento até cerca dos 30 anos, estando mais vulnerável nestas idades.^{3,23}

Se se considerar que a DB antecede o CSP, existe uma janela de intervenção entre o primeiro episódio de humor e o início do consumo, na qual idealmente se empregam estratégias preventivas: a adolescência. É nesta fase que a maior parte dos indivíduos inicia o CSP, sobretudo os doentes bipolares, que são mais propensos a perpetuar o consumo e a experimentar as suas consequências negativas. Identificar fatores de risco para o consumo de drogas entre adolescentes bipolares, iria ajudar a seleccionar os alvos que mais beneficiariam dessas estratégias, assim como, informar sobre a medicação ideal. Contudo a promoção da abstinência continua uma estratégia um pouco relutante, devido ao facto do consumo de drogas ser muitas vezes considerada uma atitude comum na adolescência, podendo levar tanto os pais como os médicos a não reconhecer os seus riscos. Sendo assim é importante alertar para esta informação, envolvendo os pais no tratamento.^{16,45} Estratégias para prevenção do CSP nesta população incluem o tratamento assertivo de adolescentes bipolares, a identificação precoce de uso de substâncias, intervenções preventivas centradas na família, e as intervenções de melhoria de motivação nos alvos subliminares para uso de substâncias.^{16,53,54}

Devido à elevada coocorrência da DB com o CSP, a apreciação de um doente bipolar deveria incluir uma avaliação sistemática de problemas relacionados com o consumo de drogas.^{3,26,30,39,42} Assim como o abuso de substâncias complica o tratamento do transtorno

bipolar, o transtorno bipolar parece complicar o tratamento do abuso de substâncias.⁵⁵ Posto isto, alguns estudos defendem que o tratamento pode ser efetuado separadamente, mas o ideal seria em conjunto,¹¹ com um tratamento iniciado rapidamente após o diagnóstico e de duração prolongada, para alcançar melhores repercussões no prognóstico.¹⁷

Em geral, o tratamento deve ser planeado e estruturado, com a participação ativa do doente e da sua família.³ Os objetivos principais desta terapêutica assentam no controlo do CSP, preferencialmente na sua abstinência e na estabilização do humor, melhorando os relacionamentos sociais e familiares e a inserção social do indivíduo.^{3,29} Para os alcançar, é considerada essencial a abordagem integrada do doente, com recurso à associação de farmacoterapia e psicoterapia.^{3,16,18,26,29,42,45,55} Contudo as pesquisas sobre tratamento direcionados especificamente para a coocorrência da DB e do CSP permanecem escassas.⁵⁵

Algumas investigações relatam que o abandono do CSP por si só pode melhorar o quadro afetivo, mas não sendo uma atitude imperativa.^{23,29} Outras aconselham que o tratamento se inicie somente após a abstinência completa porque a maior parte das drogas consumidas pode interferir com os níveis séricos dos fármacos prescritos, constituindo um grande risco para os doentes.³

Do ponto de vista farmacológico, apesar do considerável impacto para a Saúde Pública da coocorrência da BD com o CSP, existem poucos fármacos com eficácia específica comprovada e os estudos realizados mostram-se incoerentes.²⁶ Por exemplo, apesar do reconhecido efeito do lítio no tratamento de manutenção da DB, este mostra-se ineficaz em cerca de 40% dos doentes e ainda mais quando esta condição está associada ao consumo de drogas. Devido a este facto, foi realizado um estudo que investigou o

benefício da associação de estabilizadores de humor no tratamento destas perturbações, concluindo que, por exemplo, o tratamento com a associação de lítio e divalproato não tinha eficácia significativa.^{33,46} Assim, o lítio apresenta bons resultados no tratamento da DB e do CSP em algumas investigações e noutras não, necessitando de um controlo laboratorial rigoroso, com grande risco de intoxicação e/ou interações com outras substâncias.^{16,17,29} Ainda existem estudos que defendem que doentes bipolares sem consumo de drogas medicados com lítio têm menor probabilidade de iniciar esse consumo. No entanto é possível que este benefício do lítio seja confundido por outros fatores, como um maior controlo familiar, envolvimento no tratamento ou maior empenho do próprio doente na sua terapêutica.¹⁶

Outros investigadores definiram o divalproato e a carbamazepina como fármacos eficazes neste tratamento, com o especial cuidado de uma avaliação clínica minuciosa, devido à sua elevada hepatotoxicidade. O divalproato demonstrou melhor adesão que o lítio aquando a associação de DB com CSP.²⁹ Também fármacos como a quetiapina, lamotrigina e a citicolina demonstraram melhorar os sintomas psiquiátricos e diminuir o consumo de drogas, sendo que a citicolina revelou, também, aumentar a taxa de adesão à terapêutica. Resultados que não se confirmaram noutros estudos.^{29,46} Sabe-se que na DB, dependendo da fase de humor a ultrapassar, alguma medicação é mais indicada que outra, como por exemplo, o emprego de antidepressivos nos episódios de depressão e de divalproato ou carbamazepina durante a mania.⁴² Mesmo com todas estas possibilidades não parece haver um tratamento farmacológico de eficácia comprovada para este grupo de doentes, contribuindo para esta situação a divisão dicotómica que existe entre os transtornos mentais e o consumo de drogas.^{29,42} Outra premissa a ter em conta é o facto de a DB ser uma condição crónica, havendo a necessidade de continuar a terapêutica

farmacológica por tempo indefinido, mesmo quando o doente se encontre relativamente estável, para prevenir recaídas, diminuir hospitalizações e o risco de suicídio.³

Independentemente da escolha medicamentosa, vários estudos demonstraram importante aliar a psicoterapia à terapêutica farmacológica, ajudando tanto os doentes, como os seus familiares a lidar com a doença e aumentando a adesão à medicação, para além de reduzir as recorrências, o tempo de hospitalização e melhorar a execução das atividades quotidianas.^{3,16,26,29} Esta terapia é baseada em várias abordagens como a psicoeducação, a terapia cognitivo-comportamental, a entrevista motivacional, a *terapia por contingências de reforçamento*, a terapia de ritmo social e interpessoal, a psicoterapia de grupo e a terapia focada na família.^{18,26,29,39,42} Esta última relatada com maior importância, sendo que a participação da família no tratamento se mostrou essencial, sobretudo em adolescentes com baixa motivação ou com história parental de CSP. Embora o controlo do CSP nos pais esteja fora do alcance do tratamento do adolescente, este parece contribuir para o seu próprio tratamento.⁴⁵ No caso de insucesso no tratamento de ambulatório, poderá recorrer-se ao internamento em Residências Terapêuticas que foram criadas com o intuito de ajudar estes doentes.³ Divergentemente noutros estudos, estas intervenções mostram-se muitas vezes inconsistentes e com resultado nulo.²⁶

Embora várias hipóteses tenham sido propostas, continua a não subsistir uma abordagem bem definida para tratar a associação destas perturbações, sendo fundamental a realização de pesquisas metodologicamente mais sólidas para assegurar a eficácia do tratamento.^{29,42} Os estudos existentes são muito divergentes, possuindo várias limitações: não têm em conta a fase da DB, carecem de grupos de controlo, usam amostras demasiado pequenas, etc.⁴²

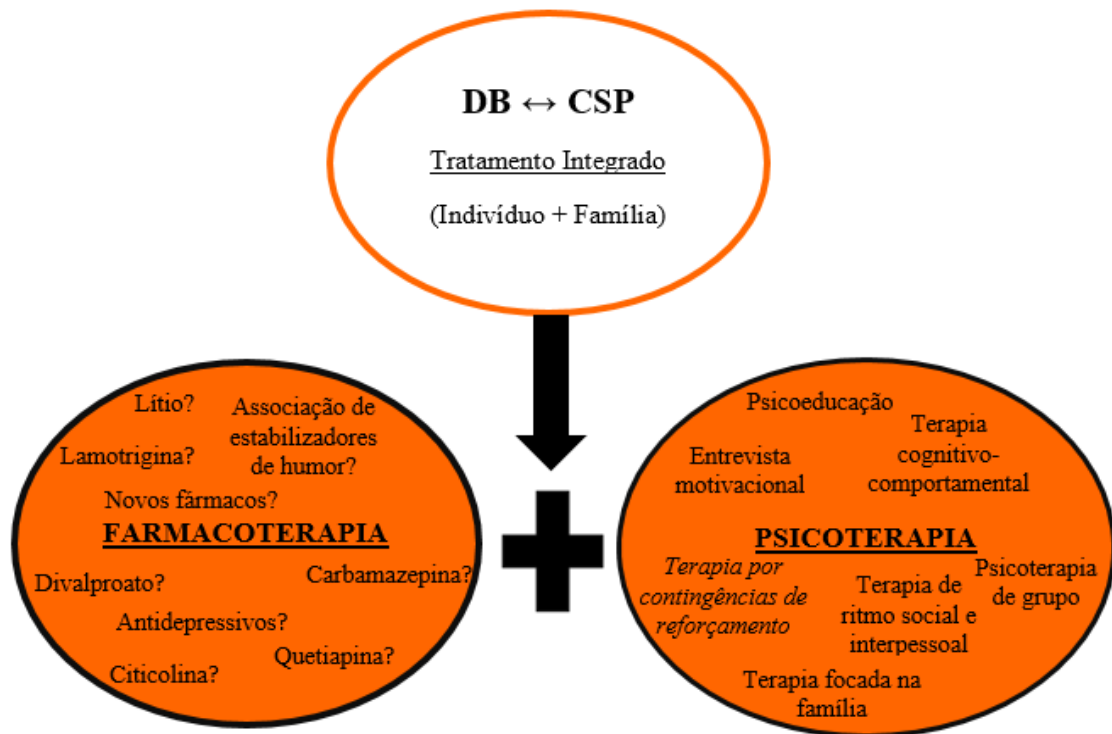


Figura 7 – Representação das estratégias terapêuticas existentes na coocorrência de DB e CSP.

Novas pesquisas têm sido desenvolvidas, como por exemplo, a projeção de tratamentos psicossociais específicos para doentes bipolares que consomem drogas. Neste sentido surgiu o “Improving Treatment Adherence in Patients with Bipolar Disorder – ITAP”, uma abordagem híbrida que combinou breves sessões presenciais e acompanhamento por telefone, do doente e da sua família, ao longo de um período de 6 meses. Esta pesquisa foi bem tolerada, apresentando resultados promissores tanto no alívio da sintomatologia, como na adesão ao tratamento. Contudo este estudo necessita de ser adaptado a um espectro maior de doentes e de ser comparado com a eficácia dos tratamentos já existentes.¹⁸ Investigadores na Austrália têm avaliado os efeitos terapêuticos da N-acetilcisteína em doentes bipolares que não respondiam ao regime de tratamento convencional para esta doença. No futuro esperam-se desenvolvimentos com base na epigenética.³⁸ Então, apesar dos esforços efetuados, são imprescindíveis mais estudos que

aprofundem a eficácia de diferentes tratamentos que tratem a DB e ao mesmo tempo promovam a abstinência de drogas.⁴²

Enquanto se esperam novas investigações e conclusões, é importante recorrer às estratégias clínicas disponíveis e a medidas de Saúde Pública, como uma maior profilaxia a longo prazo, diminuindo os *stressores* e aplicando técnicas de enfrentamento, detetando e prevenindo os fatores de risco precocemente, como sexo masculino, idade jovem, baixo nível educacional, diagnóstico prévio de doença psiquiátrica, história parental de CSP e história de tentativa de suicídio, tendo como fim tanto a melhoria da adesão ao tratamento como a prevenção de recaídas, proporcionando uma melhor qualidade de vida aos indivíduos.^{3,16,20,34,38,42,44,54}

Alguns estudos identificam a necessidade de uma equipa multidisciplinar formada por Psiquiatras que tenham experiência em situações de CSP de forma a elevar a qualidade de apoio a estes doentes, sendo importante que estes profissionais estejam em constante atualização no que diz respeito às técnicas de avaliação dos doentes e aos fármacos descobertos, tentando sempre alcançar uma melhor abordagem e eficácia terapêutica.³

CONCLUSÃO

Até aos dias de hoje, vários estudos realizados têm evocado a relação entre a DB e o CSP. Contudo, como observado neste artigo de revisão, as conclusões subsequentes são, muitas vezes, divergentes. Existem muitas questões acerca deste assunto que carecem de uma resposta elucidativa. Todavia, apesar da inconsistência encontrada entre investigações, esta correlação não pode ser ignorada na prática clínica diária.

A DB, comum desde os tempos antigos, sempre se revelou como um desafio para a Psiquiatria. Caracterizada pela alternância entre períodos/episódios depressivos,

maníacos e eutímicos, com possível existência de sintomas psicóticos, em casos de maior gravidade. É considerada uma doença crónica, heterogénea na apresentação e história natural, de etiologia multifatorial, com uma hereditabilidade considerável, sendo responsável por uma elevada morbilidade e uma mortalidade significativa. Embora se encontre entre as principais causas de incapacidade a nível mundial, e esteja associada a várias alterações a nível cerebral, os mecanismos que se encontram na base da sua etiologia permanecem por especificar, o que dificulta a abordagem e o tratamento do indivíduo bipolar. A DB possui uma elevada taxa de má adesão ao tratamento e, conseqüentemente, de recaídas e remissões.

O CSP é uma prática que esteve sempre presente em todas as culturas ao longo da história da humanidade. A atitude da sociedade em relação a este consumo acompanhou a evolução dos indivíduos, e foi oscilando entre a aceitação e a proibição. Nos dias de hoje, este consumo encontra-se disseminado mundialmente, constituindo um grave problema de Saúde Pública, acarretando vários riscos tanto para o indivíduo, como para a sua família e para a comunidade em que se encontra inserido. É necessária a consideração da existência de vários tipos de substâncias psicoativas, as lícitas, as ilícitas, e recentemente, a produção de novas “drogas recreativas”. A etiologia deste consumo pode ser explicada pela existência de alterações cerebrais, que modificam o funcionamento do sistema de recompensa que todo o indivíduo possui, capaz de adulterar os seus comportamentos com o uso de certas substâncias. As mais consumidas entre a população geral são o álcool e o *cannabis*.

Estima-se que mais de metade da população que consome substâncias psicoativas irá sofrer de comorbilidades psiquiátricas. De entre estas é inegável a prevalência da DB. Várias hipóteses sobre a relação causa-efeito entre estas condições foram levantadas, contudo nenhuma se demonstra definitiva e aplicável a todos os casos, estando esta

questão ainda por elucidar. Tanto para a coocorrência da DB e do CSP em geral, como mais especificamente para a DB e o álcool, e a DB e o *cannabis*.

Após esta revisão de conhecimentos, a meu ver, o centro da questão não será tanto a ordem temporal de aparecimento das condições e sim o facto de esta correlação estar presente em um número tão elevado de casos. Existem várias ordens e associações propostas, mas nenhuma conseguiu ainda explicar esta comorbilidade na sua totalidade. Na verdade, ao longo das investigações, alguns doentes apresentaram história prévia de uso de substâncias, outros foram diagnosticados com Bipolaridade primeiro, e ainda outros apresentaram simultaneamente as duas condições. É certo que mesmo aceitando que tanto a DB pode levar ao consumo de drogas, como o CSP pode levar ao episódio inaugural de DB, as explicações existentes para essas diversas situações carecem de um estudo mais aprofundado, existindo inúmeras divergências entre pesquisas, mesmo dentro da mesma hipótese. Portanto, a ordem de início não determinará a causalidade, sendo incontestável que a DB seja considerada um fator de risco importante para o início do CSP, assim como o uso de drogas seja um fator de vulnerabilidade para o aparecimento do distúrbio bipolar.

Sendo esta uma relação complexa, no que toca ao seu tratamento, apesar de vários pesquisadores terem tentado aprofundar os seus estudos numa procura de terapêutica ideal, esta ainda não foi encontrada. A DB apresenta-se como uma condição crónica e o tratamento para o CSP deve advir da motivação do próprio indivíduo, o que levanta um enorme desafio, somando-se a já referida taxa elevada de má adesão ao tratamento por parte destes doentes. Assim como a pior evolução e prognóstico desta comorbilidade, relatada em alguns estudos, e não noutros. O tratamento existente baseia-se numa estratégia de combinação de farmacologia com psicoterapia, envolvendo a família na terapêutica. Mas o maior problema creio que esteja na falta de conhecimento dos

mecanismos que se encontram por detrás da etiologia desta associação de condições, porque sem esta informação, os alvos para o desenvolvimento de novas terapêuticas não poderão ser especificados com clareza. Este achado proporcionaria uma abordagem mais adequada, e a possibilidade de melhoria do prognóstico.

Enquanto a ambiguidade permanece e se esperam por novas investigações, esta correlação não pode ser ignorada, por isso, devem ser implementadas medidas de prevenção em populações consideradas de risco para o seu desenvolvimento, como jovens, sexo masculino, história de doença mental, história parental de CSP, tentativa de suicídio, etc. Em suma, tanto um doente bipolar deve ser sempre rastreado e prevenido para o CSP, como na abordagem de um consumidor de drogas se deve ter especial atenção à existência de sintomas que sugiram DB.

AGRADECIMENTOS

A realização desta Tese de Mestrado foi possível com o apoio e incentivo de vários elementos importantes na minha vida.

Agradeço ao Professor Doutor Carlos Braz Saraiva pela orientação, mesmo a quilômetros de distância, e pela disponibilidade possível para apoiar as minhas dúvidas e questões.

Aos meus amigos do coração que estiveram sempre a meu lado e me animaram e apoiaram incondicionalmente, em especial à minha amiga e companheira de Erasmus, Raquel Patrício pela paciência e acompanhamento durante a realização deste trabalho. Ao meu anjo da guarda, Diogo Cardoso, que mesmo não estando entre nós zelou por mim com todas as suas forças.

Por último, à minha família, um profundo agradecimento, por toda a ajuda, incentivo e sentido crítico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Balsa C, Vital C, Urbano C. III Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral. Portugal. 2012.
- 2- Semple S, Smyth R. Bipolar Illness. In: Oxford Handbook of Psychiatry, 3^a edition. Oxford University Press. United Kingdom; 2013; p.301-350.
- 3- Safanelli C, Rodrigues JK, Cyrino LAR. Trastorno Afetivo Bipolar relacionado ao uso abusivo de Substâncias Psicoativas: uma revisão bibliográfica (2012). Revista Contexto & Saúde. Editora Unijuí. Ijuí. 2012; 12 (23):15-25.
- 4- Almeida JMC, Xavier M. Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental – 1º relatório. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa.
- 5- Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD). Substâncias Psicoativas. [documento na internet]. Disponível em: <http://www.sicad.pt/PT/Cidadao/SubstanciasPsicoativas/Paginas/detalhe.aspx?itemId=17>.
- 6- Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell'Osso MC et al. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. J Affect Disord. 2013 Jun; 148(2-3):161-169.

- 7- Carmiol N, Peralta JM, Almasy L, Contreras J, Pacheco A, Escamilla MA, et al. Shared Genetic Factors Influence Risk for Bipolar Disorder and Alcohol Use Disorders. *Eur Psychiatry*. 2014 June; 29(5): 282–287.
- 8- Psicologia. Os dois tipos de transtornos bipolares – DMS-V. [documento na internet]. Disponível em: <http://www.psicologiamsn.com/2015/06/os-2-tipos-de-transtorno-bipolar-dsm-5.html>.
- 9- Carvalho AA, Mateus P, Xavier M, Nogueira PJ, Farinha CS, Alves MI, et al. Saúde Mental em números. Direção-Geral da Saúde. Lisboa. 2014.
- 10- Lima MS, Tassi J, Novo IP, Mari JJ. Epidemiologia do transtorno bipolar. *Rev. Psiquiatr. Clín*. 2005; 32 (1): 15-20.
- 11- Hill KP, Farren CK, Weiss RD. Bipolar Disorder and Alcohol Use Disorder: A review. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 December; 14(6): 659– 666.
- 12- Hassela S, Almeida JR, Franka E, Versacea A, Nau SA, Kleina CR, et al. Prefrontal cortical and striatal activity to happy and fear faces in bipolar disorder is associated with comorbid substance abuse and eating disorder. *Affect Disord*. 2009 November; 118(1-3): 19– 27.
- 13- Munner A. Bipolar Disorder: Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers. *Psychiatry Investig* 2016; 13(1):18-33.

- 14- Munner A. The Neurobiology of Bipolar Disorder: An Integrated Approach. Chonnam Med J. 2016; 52: 18-37.
- 15- Kapczinski NS, Narvaez JC, Magalhães PV, Bucker J, Peuker AC, Loredó AC et al. Cognition and functioning in bipolar depression. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2016; 00: 000– 000.
- 16- Goldstein BI, Strober MA, Axelson D, Goldstein TR, Gill MK, Hower H, et al. Predictors of First-Onset Substance Use Disorders During the Prospective Course of Bipolar Spectrum Disorders in Adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013 October ; 52(10): 1026–1037.
- 17- Fuente DD. Abuso de sustancias y comorbilidad psiquiátrica en la población adolescente. Journal of Clinical Psychiatry. 2006; 67 (7):18-23.
- 18- Gaudiano BA, Weinstock LM, Miller IW. Improving Treatment Adherence in Patients with Bipolar Disorder and Substance Abuse: Rationale and Initial Development of a Novel Psychosocial Approach. Psychiatr Pract. 2011 January; 17(1): 5–20.
- 19- Goldstein BI, Strober MA, Birmaher B, Axelson DA, Esposito-Smythers C, Leonard H, et al. Substance Use Disorders among Adolescents with Bipolar Spectrum Disorders. Bipolar Disord. 2008 June; 10(4): 469–478.

- 20- Wilens TE, Biederman J, Adamson JJ, Henin A, Sgambati S, Gignac M, et al. Further Evidence of an Association Between Adolescent Bipolar Disorder with Smoking and Substance Use Disorders: A Controlled Study. *Drug Alcohol Depend.* 2008 June 1; 95(3): 188–198.
- 21- Nery FG, Stanley JA, Chen H, Hatch JP, Nicoletti MA, Monkul S, et al. Bipolar disorder comorbid with alcoholism: a 1H magnetic resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res.* 2010 April; 44(5): 278–285.
- 22- Becoña E. Trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos. *C. Med. Psicosom.* 2014; Nº 110; p. 58 – 61.
- 23- Farren CK, Snee L, Daly P, McElroy S. Prognostic Factors of 2-year Outcomes of Patients with Comorbid Bipolar Disorder or Depression with Alcohol Dependence: Importance of Early Abstinence. *Alcohol and Alcoholism.* 2013; 48 (1): 93–98.
- 24- Levy B, Monzani BA, Stephansky MR, Weiss RD. Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care. *Psychiatry Res.* 2008 October 30; 161(1): 28–35.
- 25- Baca-Garcia E, Sher L, Perez-Rodriguez MM, Burke AK, Sullivan GM, Grunebaum MF, et al. Treatment of depressed bipolar patients with alcohol use disorders: plenty of room for improvement. *Affect Disord.* 2009 May; 115(1-2): 262–268.

- 26- Gaudiano BA, Uebelacker LA, Miller IW. Impact of Remitted Substance Use Disorders on the Future Course of Bipolar I Disorder: Findings from a Clinical Trial. *Psychiatry Res.* 2008 July 15; 160(1): 63–71.
- 27- Jaffe WB, Griffin ML, Gallop R, Meade CS, Graff F, Bender RE et al. Does Alcohol Use Precipitate Depression among Patients with Co- Occurring Bipolar and Substance Use Disorders? *J Clin Psychiatry.* 2009 February ; 70(2): 171–176.
- 28- Gao K, Tolliver B, Kemp DE, Verduin ML, Ganocy SJ, Bilali S, et al. Differential Interactions between Comorbid Anxiety Disorders and Substance Use Disorder in Rapid Cycling Bipolar I or II Disorder. *J Affect Disord.* 2008 September; 110(1-2): 167–173.
- 29- Sanches RF, Marques JMA. Cannabis e humor. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2010; 32 (2): 173 – 180.
- 30- Jarvis K, DelBello MP, Mills N, Elman I, Strakowski SM, Adler CM. Neuroanatomic Comparison of Bipolar Adolescents With and Without Cannabis Use Disorders. *Journal of Child and Adolescent psychopharmacology.* 2008; 18(6): 557-563.
- 31- Do EK, Mezuk B. Comorbidity between hypomania and substance use disorders. *J Affect Disord.* 2013 September 25; 150(3): 974–980.

- 32- Mitchell JD, Brown ES, Rush J. Comorbid Disorders in Patients with Bipolar Disorder and Concomitant Substance Dependence. *J Affect Disord.* 2007 September; 102(1-3): 281–287.
- 33- Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Caldes E, Feldman K, Chan PK, et al. Medical and Substance Use Comorbidity in Bipolar Disorder. *J Affect Disord.* 2009 July; 116(1-2): 64–69.
- 34- McIntyre RS, Nguyen HT, Soczynska JK, Lourenco MTC, Woldeyohannes HO, Konarsky JZ. Medical and substance-related comorbidity in bipolar disorder: translational research and treatment opportunities. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008; 10: 203-213.
- 35- Wilens TE, Martelon M, Anderson JP, Shelley-Abrahamson R, Biederman J. Difficulties In Emotional Regulation and Substance Use Disorders: A Controlled Family Study of Bipolar Adolescents. *Drug Alcohol Depend.* 2013 September 1; 132(0): 114–121.
- 36- Lydall GJ, Bass NJ, McQuillin A, Lawrence J, Anjorin A, Kandaswamy R, et al. Confirmation of prior evidence of genetic susceptibility to alcoholism in a genome wide association study of comorbid alcoholism and bipolar disorder. *Psychiatr Genet.* 2011 December; 21(6): 294–306.

- 37- Alloy LB, Bender RE, Wagner CA, Whitehouse WG, Abramson LY, Hogan ME, et al. Bipolar Spectrum – Substance Use Co-occurrence: Behavioral Approach System (BAS) Sensitivity and Impulsiveness as Shared Personality Vulnerabilities. *J Pers Soc Psychol.* 2009 September; 97(3): 549–565.
- 38- Post RM, Kalivas P. Bipolar disorder and substance misuse: pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation. *The British Journal of Psychiatry.* 2013; 202: 172–176.
- 39- Kim SW, Dodd S, Berk L, Kulkarni J, Castella A, Fitzgerald PB, et al. Impact of Cannabis Use on Long-Term Remission in Bipolar I and Schizoaffective Disorder. *Psychiatry Investig* 2015; 12(3): 349-355.
- 40- Ostacher MJ, Perlis RH, Nierenberg AA, Calabrese J, Stange JP, Salloum I, et al. Impact of Substance Use Disorders on Recovery From Episodes of Depression in Bipolar Disorder Patients: Prospective Data From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry.* 2010 March; 167(3): 289–297,
- 41- Ribeiro M, Laranjeira R, Cividanes G. Transtorno bipolar do humor e uso indevido de substâncias psicoativas. *Rev. Psiq. Clín.* 2005; 32 (1): 78-88.

- 42- Secades-Álvarez A, Fernández-Rodríguez C. Revisión de la eficacia de los tratamientos para el trastorno bipolar en comorbilidad con el abuso de sustancias. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2015.
- 43- Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles JA, et al. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry*. 2014 March; 71(3): 248–254.
- 44- Lagerberg TV, Andreassen AO, Ringen PA, Berg AO, Larsson S, Agartz I, et al. Excessive substance use in bipolar disorder is associated with impaired functioning rather than clinical characteristics, a descriptive study. Lagerberg et al. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 9.
- 45- Goldstein BI, Goldstein TR, Collinger KA, Axelson DA, Bukstein OG, Birmaher B, et al. Treatment Development and Feasibility Study of Family-Focused Treatment for Adolescents with Bipolar Disorder and Comorbid Substance Use Disorders. *J Psychiatr Pract*. 2014 May; 20(3): 237–248.
- 46- Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Rapport DJ, Elhaj O, Bilali S et al. A 6-Month, Double-Blind, Maintenance Trial of Lithium Monotherapy Versus the Combination of Lithium and Divalproex for Rapid-Cycling Bipolar Disorder and Co-Occurring Substance Abuse or Dependence. *J Clin Psychiatry*. 2009 January; 70(1): 113–121.

- 47- Graff FS, Griffin ML, Weiss RD. Predictors of dropout from group therapy among patients with bipolar and substance use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2008 April 1; 94(1-3): 272–275.
- 48- Gao K, Verdun ML, Kemp DE, Tolliver BK, Ganocy SJ, Elhaj O, et al. Clinical Correlates of Patients With Rapid-Cycling Bipolar Disorder and a Recent History of Substance Use Disorder: A Subtype Comparison From Baseline Data of 2 Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychiatry.* 2008 July; 69(7): 1057–1063.
- 49- Machado-Vieira R, Bressan RA, Frey B, Soares JC. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. *Rev. Psiq. Clín.* 2005; 32 (1): 28-33.
- 50- Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A et al. DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *Am J Psychiatry.* 2013 August 1; 170(8): 834–851.
- 51- Piterman L, Jones KM, Castle DJ. Bipolar disorder in general practice: challenges and opportunities. *MJA.* 2010; 193: 14–17.
- 52- Baethge C, Baldessarini RJ, Khalsa HMK, Hennen J, Salvatore P, Tohen M. Substance Abuse in First-Episode Bipolar I Disorder: Indications for Early Intervention. *Am J Psychiatry.* 2005; 162:1008–1010.

- 53- Duffy A, Horrocks J, Milin R, Doucette S, Persson G, Grof P. Adolescent substance use disorder during the early stages of bipolar disorder: A prospective high-risk study. *Journal of Affective Disorders*. 2012; 142: 57–64.
- 54- Kenneson A, Funderburk JS, Maisto SA. Risk factors for secondary substance use disorders in people with childhood and adolescent-onset bipolar disorder: Opportunities for prevention. *Comprehensive Psychiatry*. 2013; 54: 439–446.
- 55- Swan AC. The strong relationship between bipolar and substance-use disorder: Mechanisms and treatment implications. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010; 1187: 276–293.
- 56- Lev-Ran S, Le Foll B, McKenzie K, George TP, Rehm J. Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: Characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Research*. 2013; 209: 459–465.
- 57- Pradier M, Gorwood P, Beaufils B, Ade's J, Dubertret C. Influence of the serotonin transporter gene polymorphism, cannabis and childhood sexual abuse on phenotype of bipolar disorder: A preliminary study. *European Psychiatry*. 2010; 25: 323–327.
- 58- Yassen B, Kennedy JL, Zawertailo LA, Busto EU. Comorbidity between bipolar disorder and alcohol use disorder: Association of dopamine and serotonin gene polymorphisms. *Psychiatry Research*. 2010; 176: 30–33.

- 59- Parker G. In high spirits: some links between alcohol use and bipolar disorder. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2008; 42: 1075-1076.
- 60- Médico Psiquiatra Eduardo Adnet. Mais que um transtorno Psiquiátrico na mesma pessoa, as comorbidades psiquiátricas. [documento na internet]. Disponível em: <http://medico-psiQUIATRA.com/artigos/comorbidades-psiQUIATRICAS.html>.
- 61- Psiquiatria Geral. Glossário de termos técnicos. [documento na internet]. Disponível em: <http://www.psiQUIATRIAGERAL.com.br/glossario/c.htm>.
- 62- Winstock AR, Mitcheson L. New recreational drugs and the primary care approach to patients who use them. BMJ. 2012; 344:e288.
- 63- Pereira SG, Saraiva CB. História da Psiquiatria. In: Psiquiatria Fundamental. Lisboa: LIDEL; 2014. p. 1-16.
- 64- Pereira SG, Saraiva CB. Perturbação Bipolar. In: Psiquiatria Fundamental. Lisboa: LIDEL; 2014. p. 183-204.
- 65- Pereira SG, Saraiva CB. Perturbações relacionadas com substâncias. In: Psiquiatria Fundamental. Lisboa: LIDEL; 2014. p. 353-366.
- 66- Semple S, Smyth R. Substance misuse. In: Oxford Handbook of Psychiatry, 3^a edition. Oxford University Press. United Kingdom; 2013; p.535-608.