

Comorbidades clínicas e psiquiátricas em pacientes com transtorno bipolar do tipo I

Psychiatric and medical comorbidities in type 1 bipolar disorder patients

Izabela Guimarães Barbosa¹, Rodrigo de Almeida Ferreira², Rodrigo Barreto Huguet³, Fábio Lopes Rocha⁴, João Vinícius Salgado³, Antônio Lúcio Teixeira³

RESUMO

Contexto: O transtorno bipolar tipo I está comumente associado a comorbidades clínicas e psiquiátricas, mas ainda há poucos dados disponíveis sobre pacientes brasileiros. **Objetivos:** O objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de comorbidades clínicas e psiquiátricas em uma amostra brasileira de pacientes bipolares tipo I. O objetivo secundário foi investigar as associações de características clínico-demográficas e comorbidades com tentativas de suicídio. **Métodos:** Foram incluídos neste estudo 94 pacientes bipolares tipo I. O diagnóstico psiquiátrico foi determinado utilizando-se a avaliação *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI-Plus). O diagnóstico de comorbidades clínicas foi baseado na história clínica e no acompanhamento de clínicos gerais. **Resultados:** As comorbidades mais prevalentes nos pacientes bipolares foram: transtorno de ansiedade generalizada (19,20%), dependência de substâncias (43,60%), hipertensão arterial (29,80%), *diabetes mellitus* (17,00%), dislipidemia (22,30%) e hipotireoidismo (19,10%). Não foram encontradas diferenças estatísticas em relação às características demográficas ou à prevalência de comorbidades nos grupos com e sem tentativa de suicídio. **Conclusão:** Pacientes bipolares atendidos em serviço psiquiátrico apresentam elevada prevalência de comorbidades psiquiátricas e clínicas. Nessa população, tentativas de suicídio não se associam com a presença de comorbidades ou características demográficas.

Palavras-chave

Transtorno bipolar, comorbidades, mania, suicídio.

ABSTRACT

Background: *Bipolar disorder type I is frequently associated with psychiatric and medical comorbidities, but data regarding Brazilian patients are lacking.* **Objectives:** *The aim of the present study was to evaluate the prevalence of psychiatric and medical comorbidities in a Brazilian sample of bipolar disorder patients type I. A secondary aim was to investigate the association of demographic characteristics and comorbidities with suicide attempts.* **Methods:** *Ninety four bipolar disorder type I patients were included in this study. Psychiatric diagnoses were performed following the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus) evaluation. The diagnosis of medical comorbidities was based on clinical history and general practice consultation.* **Results:** *The com-*

Recebido em
18/8/2011
Aprovado em
16/11/2011

- 1 Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Belo Horizonte; Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG), Hospital Governador Israel Pinheiro, Ambulatório de Transtorno Bipolar, Belo Horizonte; Estresse, Psiquiatria e Imunologia, Divisão de Medicina Psicológica, Instituto de Psiquiatria, King's College London, London, UK.
- 2 UFMG, Programa de Pós-Graduação em Neurociências; IPSEMG, Ambulatório de Transtorno Bipolar, Hospital; Governador Israel Pinheiro, Belo Horizonte.
- 3 Estresse, Psiquiatria e Imunologia, Divisão de Medicina Psicológica, Instituto de Psiquiatria, King's College London, London, UK.
- 4 IPSEMG, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Belo Horizonte.

Endereço para correspondência: Antônio Lúcio Teixeira – Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG
Av. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia – 30130-100 – Belo Horizonte, MG
E-mail: altexr@gmail.com

Keywords

Bipolar disorder, comorbidities, mania, suicide.

monest comorbidities in bipolar disorder patients were generalized anxiety disorder (19.20%), substance dependence (43.60%), arterial hypertension (29.80%), diabetes mellitus (17.00%), dyslipidemia (22.30%) and hypothyroidism (19.10%). There were no differences in demographic characteristics or the prevalence of comorbidities when comparing patients with and without previous suicide attempt. **Conclusion:** Bipolar disorder patients from a psychiatric unit present higher prevalence of psychiatric and clinical comorbidities. Previous suicide attempts were not associated with comorbidities or demographic characteristics.

INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar do tipo I se caracteriza por episódios recorrentes de mania e depressão e ocorre em 0,6% da população mundial¹. Apesar dos avanços relacionados à terapêutica, os pacientes com transtorno bipolar, mesmo em períodos de eutímia, apresentam sintomas de humor residuais, assim como déficits cognitivos². Estima-se que 15% a 20% das mortes em pacientes com transtorno bipolar possam ser atribuídas a suicídio³. Fatores sociodemográficos parecem ter pequena influência nas taxas de tentativa de suicídio e suicídio completo em pacientes com transtorno bipolar, entretanto a presença de comorbidades psiquiátricas é uma das principais variáveis associadas⁴.

Comorbidade pode ser conceituada como a ocorrência de duas ou mais entidades nosológicas no mesmo paciente. A coocorrência de diagnósticos em um mesmo paciente pode influenciar o curso, a resposta ao tratamento e/ou o prognóstico da enfermidade. Pacientes bipolares tipo I apresentam, em média, 3,1 comorbidades psiquiátricas ao longo da vida¹. Há um debate na literatura sobre se esse dado seria um artefato dos sistemas diagnósticos atuais, que empregam uma abordagem categórica, ou se refletiria a existência de entidades nosológicas distintas com um mesmo substrato neurobiológico⁵. Em relação à presença de comorbidades clínicas, descreve-se elevada prevalência de distúrbios metabólicos, cardiovasculares e endócrinos nesses pacientes⁶. Não se sabe se essas comorbidades clínicas se referem a condições ligadas ao transtorno bipolar *per se*, se seriam consequência do tratamento farmacológico ou uma combinação de ambos os fatores. Apesar de a presença de comorbidades psiquiátricas e clínicas ser importante na avaliação, no prognóstico e no curso do transtorno bipolar, a maioria dos estudos farmacoterápicos ignora esse fato.

Na população brasileira, ainda há poucos dados sobre a prevalência de comorbidades e sua influência no transtorno bipolar. O objetivo deste estudo é, portanto, identificar a prevalência de comorbidade sem uma amostra de pacientes com transtorno bipolar do tipo I provenientes de um serviço psiquiátrico. O objetivo secundário foi avaliar quais as características do transtorno bipolar e comorbidades (psiquiátricas e clínicas) estariam relacionadas com a presença de tentativas de suicídio.

MÉTODOS

Sujeitos

Foram incluídos no presente estudo 94 pacientes com o diagnóstico de transtorno bipolar tipo I. Os pacientes foram recrutados em serviço psiquiátrico de atendimento especializado em transtorno bipolar no Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG), Belo Horizonte. Esse serviço é responsável pelo atendimento de pacientes provenientes da rede ambulatorial e de internação do Hospital Governador Israel Pinheiro, que pertence ao IPSEMG. O diagnóstico de transtornos psiquiátricos baseou-se na entrevista clínica estruturada *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus)*⁷. Devido ao fato de os pacientes bipolares serem acompanhados regularmente por clínicos gerais no mesmo serviço, foi extraído do prontuário dos pacientes o diagnóstico das seguintes comorbidades clínicas: 1) hipertensão arterial sistêmica; 2) *diabetes mellitus*; 3) hipotireoidismo; 4) dislipidemia.

As medidas antropométricas foram realizadas no mesmo dia da entrevista clínica. Tentativa de suicídio foi definida como qualquer ato de injúria, deliberadamente autoinfligido, independentemente do risco da letalidade envolvido, em que o paciente tenha a intenção consciente de terminar a própria vida⁸.

Todos os procedimentos descritos no estudo receberam autorização do comitê de ética local. Todos os participantes tinham idade superior a 18 anos, e o consentimento livre e esclarecido foi obtido previamente à entrada no estudo. Não houve critério de exclusão para a entrada neste estudo.

Análise estatística

A análise descritiva foi usada para apresentar os dados clínicos e sociodemográficos da população. As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvios-padrão. Os pacientes foram divididos em dois grupos segundo a presença de tentativas prévias de suicídio. As variáveis categóricas dos dados sociodemográficos e prevalências de comorbidades foram comparadas entre o grupo de pacientes com tentativas prévias de suicídio e o grupo sem tentativas prévias, empregando-se o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, quando apropriado.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para verificar a distribuição de variáveis contínuas entre pacientes bipolares que apresentaram ou não tentativas de suicídio. Devido ao fato de os dados dos pacientes referentes a idade, escolaridade, índice de massa corporal, primeiro episódio de humor, primeiro episódio depressivo, primeiro episódio maníaco e número de internações hospitalares possuírem distribuição normal, o teste *t* de Student foi empregado para a comparação dos dois grupos. As análises foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 17.0. Um valor de *p* bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes.

RESULTADOS

Os dados sociodemográficos e clínicos dos participantes são apresentados na tabela 1. A prevalência do gênero feminino foi de 69,10%, e 32,30% dos pacientes eram solteiros. Apesar de os pacientes apresentarem idade média de 50,25 anos (DP = 12,02), apenas 68,10% se encontravam inativos laboralmente. A maioria dos pacientes apresentou longo tempo de evolução da doença (idade média \pm DP em anos de 24,01 \pm 12,77). Na presente amostra, 33,00% dos pacientes relataram tentativas de suicídio. O número médio de internações psiquiátricas foi de 4,18 (DP = 4,04) e o de tentativas de suicídio foi de 0,90 (DP = 1,58). Curiosamente, 24 pacientes não tinham apresentado, até o momento da entrevista, nenhum episódio depressivo.

Tabela 1. Dados sociodemográficos e clínicos da população de pacientes com transtorno bipolar tipo I

	Pacientes bipolares tipo I (n = 94)
Idade em anos (média \pm DP)	50,25 \pm 12,02
Escolaridade em anos (média \pm DP)	10,13 \pm 3,63
Gênero feminino	69,10%
Pacientes com histórico de tentativas de suicídio	33,00%
Número de tentativas (média \pm DP)	0,90 \pm 1,58
Status funcional	
Ativo	31,50%
Inativo	68,50%
Idade de início da doença em anos (média \pm DP)	26,39 \pm 10,12
Idade do primeiro episódio depressivo (média \pm DP)	26,02 \pm 10,35
Idade do primeiro episódio maníaco (média \pm DP)	29,74 \pm 12,12
Duração da doença em anos (média \pm DP)	24,01 \pm 12,77
Número de internações (média \pm DP)	4,18 \pm 4,04
IMC (média \pm DP)	29,22 \pm 7,54
Medicamentos em uso atual (prevalência)	
Lítio	54,30%
Anticonvulsivantes	62,40%
Antipsicóticos	68,50%
Antidepressivos	9,50%

IMC: índice de massa corporal; DP: desvio-padrão.

A prevalência de comorbidades psiquiátricas e clínicas na amostra é apresentada na tabela 2. Cinquenta e nove (63,83%) pacientes apresentaram ao menos uma comorbidade psiquiátrica. Os transtornos mais prevalentes foram: transtorno de ansiedade generalizada (27,20%), dependência de álcool (35,50%) e tabaco (43,60%). Em relação a comorbidades clínicas, 52,13% dos pacientes apresentaram ao menos uma comorbidade.

Os pacientes bipolares foram subdivididos em dois grupos: pacientes que apresentaram tentativas de suicídio e pacientes que não apresentaram tentativas de suicídio. Não foi encontrada nenhuma associação significativa entre as variáveis investigadas e a presença ou ausência de tentativas de suicídio (ver tabela 3).

Tabela 2. Prevalência de comorbidades psiquiátricas e clínicas na população de pacientes com transtorno bipolar tipo I

	Pacientes bipolares tipo I (n = 94)
Qualquer comorbidade psiquiátrica	63,83%
TAG	27,20%
TOC	4,30%
Transtorno de pânico atual	5,30%
Dependência de substâncias ao longo da vida	
Álcool	35,50%
Tabaco	43,60%
Outras substâncias	5,30%
Hipertensão arterial sistêmica	29,80%
Diabetes mellitus	17,00%
Hipotireoidismo	19,10%
Dislipidemia	22,30%

TAG: transtorno de ansiedade generalizada; TOC: transtorno obsessivo-compulsivo.

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou as comorbidades clínicas e psiquiátricas em uma amostra clínica de pacientes bipolares do tipo I. Transtorno de ansiedade generalizada e dependência de substâncias foram as comorbidades psiquiátricas mais comuns. Hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia foram as comorbidades clínicas mais prevalentes. História de tentativas de suicídio não se associou com comorbidades clínicas ou psiquiátricas.

Os dados referentes à prevalência de comorbidades psiquiátricas em pacientes com transtorno bipolar estão em consonância com a literatura¹, inclusive com outros estudos brasileiros⁹⁻¹³. Aparentemente, a presença de comorbidades em pacientes bipolares é mais regra do que exceção. Uma das hipóteses que poderia justificar tal dado pode ser um artefato dos sistemas diagnósticos contemporâneos que preconizam uma abordagem categórica. Essa abordagem, apesar de permitir maior confiabilidade dos diagnósticos psiquiátricos e melhorar a comunicação entre clínicos e

Tabela 3. Comparação entre dados sociodemográficos e comorbidades em pacientes bipolares tipo I com tentativa de suicídio e sem tentativa de suicídio

	Pacientes bipolares tipo I (n = 94)		Valor de p
	Sem tentativa de suicídio (n = 63)	Presença de tentativa de suicídio (n = 31)	
Idade em anos (média ± DP)	49,79 ± 12,59	51,19 ± 10,89	0,60 †
Escolaridade em anos (média ± DP)	10,16 ± 3,66	10,07 ± 3,64	0,91 †
Gênero feminino	69,80	67,70	0,84 **
Idade de início da doença em anos (média ± DP)	27,19 ± 10,40	24,79 ± 9,51	0,30 †
Primeiro episódio depressivo (média ± DP)	26,77 ± 10,67	24,74 ± 9,90	0,46 †
Primeiro episódio maníaco (média ± DP)	31,11 ± 12,94	26,68 ± 9,56	0,09 †
Duração da doença em anos (média ± DP)	22,54 ± 12,95	26,80 ± 12,12	0,14 †
Número de internações (média ± DP)	3,94 ± 4,45	4,64 ± 3,17	0,50 †
Episódio depressivo prévio	69,8	83,9	0,14 **
Presença de qualquer comorbidade psiquiátrica	60,32	70,97	0,31 **
TAG	24,60	32,3	0,23 **
TOC	1,6	9,7	0,10 *
Transtorno do pânico atual	1,6	3,2	0,54 *
Dependência de substâncias (atual)			
Álcool	4,8	6,5	1,00*
Tabaco	34,9	38,7	0,72 **
Outras substâncias	4,8	6,5	0,22*
Hipertensão arterial sistêmica	27,0	35,5	0,40 **
<i>Diabetes mellitus</i>	12,7	25,8	0,11 **
Hipotireoidismo	15,9	25,8	0,25 **
Dislipidemia	19,0	25,0	0,28 **

† Teste t; * teste exato de Fisher; ** teste de qui-quadrado de Pearson; DP = desvio-padrão; TAG: transtorno de ansiedade generalizada; TOC: transtorno obsessivo-compulsivo.

pesquisadores, apresenta algumas limitações¹⁴. Por exemplo, a definição individualizada de categorias diagnósticas como entidades nosológicas diferentes, ainda que baseada em consenso de especialistas, pode não ter validade discriminante que permita separar doenças distintas. Ademais, a ocorrência de dois transtornos em um mesmo paciente, em momentos diferentes ou concomitantes, pode sugerir mecanismo fisiopatológico subjacente em comum⁶. De nota, transtorno bipolar e transtornos de ansiedade apresentam aumento de atividade monoaminérgica¹⁵, alterações de neuroplasticidade na amígdala e estruturas do sistema límbico¹⁵, assim como genes em comum¹⁶, o que sugere que possa haver um mesmo mecanismo fisiopatológico comum a dois transtornos.

Em relação à prevalência das comorbidades psiquiátricas descritas no presente trabalho, estudos epidemiológicos anteriores apontam a mesma prevalência de transtornos de ansiedade em pacientes bipolares⁶. Entretanto, há estudos discordantes, não havendo consenso na literatura^{1,17}. A prevalência de qualquer transtorno de ansiedade nos pacientes bipolares é mais elevada que na população em geral (18,1%)¹⁸. Possíveis hipóteses associadas à discrepância dos

dados são diferenças no desenho do estudo, por exemplo, estudos populacionais e estudos clínicos, assim como o uso de diferentes instrumentos para entrevista e diagnóstico.

Transtornos relacionados a substâncias apresentaram elevada prevalência na nossa população em comparação com estudos que usaram similares ferramentas de entrevista em pacientes bipolares¹² e mesmo quando comparados à população geral (3,8%)¹⁸. Os dados apresentados corroboram a prevalência de uso e/ou dependência de substâncias em pacientes bipolares na população brasileira¹⁹. Há inúmeras hipóteses que procuram explicar a elevada prevalência de dependência de substâncias associada ao transtorno bipolar. Em uma perspectiva baseada em crenças psicológicas, os pacientes com transtorno bipolar buscariam o uso de substâncias como uma forma de aliviar sintomas de humor considerados desagradáveis, como o taquipsiquismo e a irritabilidade²⁰. Por outro lado, o uso nocivo de substâncias poderia deflagrar o primeiro episódio maníaco²¹. Ainda, o fato de o transtorno bipolar estar relacionado com maior impulsividade, envolvimento excessivo em atividades prazerosas e prejuízo de crítica durante o episódio maníaco poderia estimular a busca de substâncias psicoativas²².

Em relação às comorbidades clínicas, a alta prevalência demonstrada no presente estudo está em conformidade com dados prévios na literatura em pacientes bipolares²³. A sobreposição de comorbidades clínicas no paciente com transtorno bipolar tem provável etiologia multifatorial. Pesquisas têm demonstrado que a desregulação do humor e do apetite compartilha alguns substratos neurobiológicos²⁴. Dados de neuroimagem, por exemplo, mostram que há sobreposição dos circuitos neurais ligados à regulação do humor e do comportamento alimentar, como as conexões entre a amígdala e o córtex pré-frontal^{25,26}. Além disso, a hiperatividade persistente do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em pacientes bipolares pode estar relacionada a elevação da pressão arterial, aumento de resistência à insulina e dislipidemia^{27,28}. É importante mencionar que o uso de medicamentos psicotrópicos, particularmente os antipsicóticos atípicos, também está ligado a síndrome metabólica, aumento do apetite e preferência por alimentos doces, assim como redução da atividade física²⁹. Reconhece-se também que o uso do lítio está associado ao hipotireoidismo.

Em nosso estudo, não foram encontradas associações entre tentativas de suicídio e comorbidades clínicas ou psiquiátricas. Esse dado difere do relatado em outros trabalhos, que demonstraram que comorbidades psiquiátricas aumentam o risco de suicídio no transtorno bipolar^{9,10,30}. É reconhecido que a inclusão de pacientes bipolares do tipo II nas amostras de estudo pode determinar o aumento da prevalência de tentativas de suicídio^{11,31}. Ressalta-se ainda que, por se tratar de um estudo retrospectivo, pode existir viés de recordação.

Como limitações de nosso trabalho, destacam-se alguns pontos. O fato de se tratar de uma amostra obtida de serviço de atenção psiquiátrica especializada pode comprometer a generalização dos achados para pacientes com transtorno bipolar na comunidade ou acompanhados em outros contextos. O diagnóstico de comorbidades clínicas por meio do registro em prontuário pode ter subestimado a prevalência delas. A inclusão de pacientes bipolares em diferentes estados de humor (mania, eutímia e depressão) pode ter influenciado a avaliação da prevalência das comorbidades psiquiátricas. Deve-se considerar também a possibilidade de que o presente estudo apresente o viés de Berkson³². Segundo esse viés, pessoas portadoras de mais de uma doença ou transtorno tendem a procurar mais frequentemente tratamento médico, o que faz com que amostras clínicas possuam taxas de comorbidades maiores que a população geral. Por outro lado, pelo nosso conhecimento, este é o estudo brasileiro que investiga o maior número de comorbidades na maior amostra formada exclusivamente por pacientes portadores de transtorno bipolar tipo I. Novos estudos, com amostras ampliadas ou de base populacional, incluindo exames complementares ou de rastreio para o diagnóstico de comorbidades, são necessários.

CONCLUSÃO

Pacientes bipolares atendidos em centros psiquiátricos especializados apresentam elevada prevalência de comorbidades psiquiátricas e clínicas, particularmente transtornos de ansiedade, transtornos relacionados a substâncias, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. Essas comorbidades não se associaram a tentativas de suicídio. Portanto, é importante que sejam incluídos na prática clínica exames complementares ou de rastreio para o diagnóstico de comorbidades clínicas em pacientes com transtorno bipolar.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brasil), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig, Brasil) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Brasil).

REFERÊNCIAS

1. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
2. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006;93:105-15.
3. Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: risks and management. *CNS Spectr*. 2006;11(6):465-71.
4. Kilbane EJ, Gokbayrak NS, Galynker I, Cohen L, Tross S. A review of panic and suicide in bipolar disorder: does comorbidity increase risk? *J Affect Disord*. 2009;115:1-10.
5. Altamura AC, Serati M, Albano A, Paoli RA, Glick ID, Dell'Osso B. An epidemiologic and clinical overview of medical and psychopathological comorbidities in major psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(7):489-508. Epub 2011 Feb 18.
6. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005;67:1-8.
7. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22:106-15.
8. Asberg M, Traskman L, Thorén P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*. 1967;33(10):1193-7.
9. Cardoso BM, Kauer Sant'Anna M, Dias VV, Andrezza AC, Ceresér CM, Kapczinski F. The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol*. 2008;42:451-7.
10. Nery-Fernandes F, Quarantini LC, Galvão-De-Almeida A, Rocha MV, Kapczinski F, Miranda-Scippa A. Lower rates of comorbidities in euthymic bipolar patients. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 2):474-9.
11. Neves FS, Malloy-Diniz LF, Corrêa H. Suicidal behavior in bipolar disorder: what is the influence of psychiatric comorbidities. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(1):13-8.
12. Da Silva Magalhães PV, Gomes FA, Kunz M, Kapczinski F. Birth cohort and dual diagnosis effects on age-at-onset in Brazilian patients with bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120:492-5.
13. Da Silva Magalhães PV, Kapczinski NS, Kapczinski F. Correlates and impact of obsessive-compulsive comorbidity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2010;51:353-6.
14. First MB. Paradigm shifts and the development of the diagnostic and statistical manual of mental disorders: past experiences and future aspirations. *Can J Psychiatry*. 2010;55(11):692-700.

15. MacKinnon DF, Zamoiski R. Panic comorbidity with bipolar disorder: what is the manic-panic connection? *Bipolar Disord*. 2006;8:648-64.
16. Contreras J, Hare E, Pacheco A, Escamilla M, Raventos H. Is subclinical anxiety an endophenotype for bipolar I patients? A study from a Costa Rican sample. *J Affect Disord*. 2010;122(3):267-72.
17. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:420-6.
18. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617-27.
19. Cardoso BM, Kauer Sant'Anna M, Dias VV, Andrezza AC, Ceresér KM, Kapczinski F. The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol*. 2008;42(6):451-7.
20. Weiss RD, Kolodziej M, Griffin ML, Najavits LM, Jacobson LM, Greenfield SF. Substance use and perceived symptom improvement among patients with bipolar disorder and substance dependence. *J Affect Disord*. 2004;79(1-3):279-83.
21. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Adler CM, Anthenelli RM, Keck PE, et al. Effects of co-occurring alcohol abuse on the course of bipolar disorder following a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(8):851-8.
22. Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE, Arndt S. The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;48:477-85.
23. Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K, Krishnan KR. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(2):401-4.
24. Soreca I, Frank E, Kupfer DJ. The phenomenology of bipolar disorder: what drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis? *Depress Anxiety*. 2009;26(1):73-82.
25. Killgore WD, Young AD, Femia LA, Bogorodzki P, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods. *Neuroimage*. 2003;19(4):1381-94.
26. Langan C, McDonald C. Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2009;14:833-46.
27. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2004;184:496-502.
28. Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, Kelly JJ. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(4):291-9.
29. Teixeira PJR, Rocha FL. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. *Rev Psiquiatr RS*. 2006;28(2):186-96.
30. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Harriss L. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):693-704.
31. Baek JH, Park DY, Choi J, Kim JS, Choi JS, Ha K, et al. Differences between bipolar I and bipolar II disorders in clinical features, comorbidity, and family history. *J Affect Disord*. 2011;131(1-3):59-67.
32. Walter SD. Berkson's bias and its control in epidemiologic studies. *J Chronic Dis*. 1980;33(11-12):721-5.