

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

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CONSUMO DE ÁLCOOL E TENTATIVAS DE  
SUICÍDIO NO TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR**

**Betina Mariante Cardoso**

**Orientador**

**Prof. Dr. Flávio Pereira Kapczinski**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, fevereiro de 2008

## Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Flávio Kapczinski pela dedicação, conhecimento e entusiasmo com que conduz suas pesquisas. Agradeço-lhe pela confiança e orientação neste trabalho, por possibilitar a perspectiva da pesquisa como percurso, alinhando seus passos com a clínica psiquiátrica e contribuindo para minha formação profissional.

À colega e amiga Márcia Kauer Sant'Anna pelo incansável estímulo e participação neste trabalho desde o início do trajeto, motivando a seguir adiante. Agradeço pelo incentivo à pesquisa, pelo exemplo de competência, pelos ensinamentos e amizade.

A todos os colegas do Laboratório de Psiquiatria Experimental e do Programa de Atendimento de Transtorno do Humor Bipolar, em especial à Ana Cristina Andreazza e à Keila Ceresér.

Aos meus pais, e ao meu irmão, minha cunhada e ao Érico, meu sobrinho. Aos amigos e colegas que, a meu lado, participam de minha formação profissional e pessoal, vibrando com os passos alcançados e incentivando-me àqueles vindouros.

À Profa. Dra. Léa Masina, que participa de minha forte ligação com as palavras, orientando a caneta na direção de um inestimável aprendizado da escrita e da leitura, além de propiciar-me o tão agradável convívio literário semanal em suas supervisões.

Aos pacientes que participaram desta pesquisa e de minha formação profissional, e que constituem o objetivo primordial da busca de meu conhecimento médico e científico.

## SUMÁRIO

1. Resumo/Abstract	5
2. Introdução	9
3. Fundamentação teórica	13
4. Objetivos	25
5. Hipóteses	26
6. Metodologia	27
7. Artigo	32
8. Aspectos éticos	58
9. Considerações finais	59
10. Bibliografia	64
ANEXO 1 - Escalas	
ANEXO 2 - Protocolos	
ANEXO 3 -Termo de Consentimento Informado	
ANEXO 4- Artigo em PDF	

## **Resumo**

**Introdução** O consumo de álcool é altamente prevalente em pacientes com Transtorno de Humor Bipolar (THB); este, por sua vez, é o transtorno de eixo I associado ao maior risco de co-ocorrência com Transtornos por Uso de Substâncias (TUS), incluindo os Transtornos por Uso de álcool, especificamente. Os efeitos deletérios de um dos transtornos são potencializados pela presença do outro. Nos padrões de abuso e de dependência de álcool, há prejuízo ao curso do THB quanto à funcionalidade, qualidade de vida e gravidade clínica, como o aumento do número de tentativas de suicídio nos pacientes com a comorbidade. O objetivo do presente estudo é o de examinar o impacto do consumo de álcool, representado pelos padrões de abuso e dependência, nestes parâmetros do THB, sobretudo no que concerne às tentativas de suicídio, dada a gravidade deste desfecho.

**Metodologia** Este é um estudo transversal realizado com 186 pacientes ambulatoriais do Programa de Atendimento do Transtorno de Humor Bipolar (PROTAHBI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os pacientes, com diagnóstico de THB I e II pelo SCID I, foram avaliados quanto aos parâmetros de Funcionalidade, através da Escala Global de Funcionamento (GAF); qualidade de vida, através do instrumento WHOQOL-BREF, e número de tentativas de suicídio, por protocolo padronizado, através do qual também foram avaliadas as características sociodemográficas e dados clínicos. Os pacientes foram então divididos em dois grupos: pacientes com Transtorno de Humor Bipolar e Transtorno por Uso de Álcool em comorbidade (abuso e dependência), com

diagnóstico conforme SCID I, e pacientes bipolares sem a referida comorbidade, e os grupos comparados quanto aos parâmetros em estudo; além disso, realizou-se também a avaliação destes parâmetros nos subgrupos de abuso e dependência de álcool.

**Resultados** Abuso e dependência de álcool estão associados a gênero masculino, educação incompleta, início mais precoce do THB, psicose no primeiro episódio, sintomas depressivos e piora na funcionalidade; em contrapartida, não houve alteração nos escores de qualidade de vida dos pacientes com a comorbidade. Há associação significativa com comorbidade adicional de Transtorno por uso de substâncias não-álcool, mas não com Transtornos de Ansiedade. Ainda, há associação significativa entre abuso e dependência de álcool e maior número de tentativas de suicídio nos pacientes bipolares com a comorbidade em relação àqueles sem esta.

**Conclusão** Os achados do presente estudo sugerem que a co-ocorrência de abuso e dependência de álcool estão associados a um aumento no número de tentativas de suicídio ao longo da vida, o que pode refletir em parte a maior gravidade dos sintomas e a pior funcionalidade dos pacientes com a comorbidade. A discrepância entre os achados de pior funcionalidade sem que houvesse alteração significativa nos escores de qualidade de vida aponta para o prejuízo cognitivo e de insight nos pacientes acometidos pelos transtornos comórbidos. Tendo em vista que ambas as condições tem mútuo impacto deletério, com importante prejuízo nos desfechos do THB, salienta-se a importância de uma abordagem terapêutica dirigida aos transtornos em conjunção.

## **Abstract**

**Introduction:** Alcohol consumption is highly prevalent in patients with Bipolar Disorder (BD); this, in turn, is the Axis I disorder with the greatest risk for co-occurrence with Substance Use Disorder (SUD), including Alcohol Use Disorder (AUD), specifically. The hazardous effects of one disorder are enhanced by the other disorder effects. For both alcohol abuse and dependence patterns, there is hazardous consequences for BD course regarding to functioning, quality of life and clinical severity, concerning for example to an increased number of suicide attempts in patients with the referred comorbidity. The objective of the present study is to examine the impact of alcohol consumption, namely abuse and dependence, in these BD parameters, mainly regarding to suicide attempts, given the important severity of this outcome.

**Methods** This is a cross-sectional survey of 186 bipolar outpatients from the Bipolar Disorder Program PROTAHBI, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, presenting BD type I or II according to the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). Patients were assessed regarding to functioning, as indicated by GAF scores, quality of life, as indicated by World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL-BREF), and number of suicide attempts through standard protocol; through this protocol were also assessed sociodemographic and clinical variables. Patients were then divided in two groups: BD and AUD comorbidity (abuse and dependence), these according to SCID, and BD without the comorbidity, and both groups were compared concerning to the referred

parameters; also, an assessment of the same parameters was done for subgroups of alcohol abuse and dependence.

**Results** Alcohol Abuse and Dependence comorbidity are associated to male gender, lower education, earlier age of onset, psychosis within first episode, depressive symptoms and worse functioning, contrasting to our findings in QOL scores, which were not significant. There is also significant association with SUD other than alcohol, but no association with Anxiety Disorder comorbidity. In addition, the presence of alcohol abuse or dependence in bipolar patients was associated with increased number of suicide attempts when compared to bipolar patients without the comorbidity.

**Conclusion** Our findings suggest that the co-occurrence of either alcohol abuse or dependence with BD is markedly associated with an increased number of lifetime suicide attempts, which may reflect in part the greater severity of symptoms and impaired functioning in patients with the comorbidity. The discrepancy between functioning and QOL score findings points to the cognitive hazard and poorer insight in this dual-diagnosed patients. Considering that both conditions have mutual deleterious impact, with relevant hazards for BD outcomes, it is important to mention that this subgroup of bipolar patients requires a treatment tailored to address both conditions.

## 2. Introdução

O Transtorno de Humor Bipolar (THB) apresenta-se como um transtorno de humor grave, crônico, recorrente e com aumento progressivo da gravidade dos episódios; afeta igualmente homens e mulheres, com início de sua sintomatologia entre 15 e 30 anos de idade. É caracterizado por episódios recorrentes de mania e depressão, sendo possível a subdivisão em duas entidades diagnósticas: THB tipo I (episódios depressivos maiores recorrentes e episódios maníacos) e THB tipo II (episódios depressivos maiores recorrentes e episódios hipomaníacos). Tanto o THB tipo I como o THB tipo II apresentam sintomas que envolvem alterações de humor, cognição e comportamento. A intensidade dos sintomas é variável, acarretando prejuízos no desempenho das atividades diárias e em sofrimento pessoal (1,2,3,4).

O THB está associado à considerável morbidade e mortalidade. Sua base fundamental é o caráter cíclico: um episódio maníaco ou hipomaníaco poderá promover um novo episódio no futuro. Além das altas taxas de recorrência (50-90%), a persistência dos sintomas é também característica da patologia; ainda que com tratamento farmacológico instituído, os pacientes podem apresentar sintomas durante metade de suas vidas (5,6).

A prevalência ao longo da vida para o THB é de 1,2%. Dados de um estudo multicêntrico realizado no Brasil em 1992 apresentam prevalência estimada de 0,7% de THB na população de Porto Alegre (RS). A definição de espectro bipolar (que abrange os já referidos tipo I e tipo II, além de THB SOE, Transtorno

Ciclotímico e outras formas do THB) é apresentada em estudos de prevalência, em que as estimativas atingem 3 - 6,5% (7,6,5). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que o THB seja a quinta causa de incapacidade entre adultos jovens; existem evidências consistentes (7,9) demonstrando a associação da patologia com redução nos escores de qualidade de vida (QOL), e a mortalidade em geral apresenta-se aumentada nos pacientes acometidos, sendo que aproximadamente 15% dos pacientes bipolares cometem suicídio (7).

O THB raramente se apresenta sem condições comórbidas: Transtornos por Uso de Substâncias (TUS), enfermidades clínicas, Transtornos de Ansiedade e Transtornos de Personalidade são comuns em pacientes com THB. Ressalta-se que o THB é a patologia psiquiátrica de Eixo I associada ao mais alto risco de ocorrência com TUS, de acordo com estudos epidemiológicos. O estudo Epidemiological Catchment Area (ECA) demonstrou que a taxa de TUS em indivíduos com THB (61% em THBI e 48% em THB II) é mais alta do que na população geral (entre 10% e 20%), e é também mais alta do que em outras patologias psiquiátricas, incluindo esquizofrenia (47%), Depressão Unipolar (27%) e Transtornos de Ansiedade (24%) (5,8).

Evidências apontam para o fato de que o curso da doença em pacientes com THB e TUS é marcado por significativo aumento na morbidade em relação aos pacientes com THB isolado; além disso, uma história de TUS em comorbidade com THB ao longo da vida (TUS no passado ou atual) está associada a maior número de episódios, maior duração dos episódios, taxas mais altas de tentativas de suicídio, maior número de hospitalizações, bem como prejuízo no funcionamento em relação a pacientes sem história de TUS. A comorbidade com

TUS afeta não apenas o curso, mas também o prognóstico do THB, com aumento dos sintomas resistentes ao tratamento, pior resposta ao lítio, aumento da incapacidade e mais baixos escores de QOL (8,9). Destaca-se, também, a piora na adesão ao tratamento e pior recuperação dos episódios. Pacientes com ambos os diagnósticos apresentam tipicamente prognósticos piores do que em ambos os transtornos isoladamente (10). No que concerne à comorbidade de THB com TUS, salienta-se que, embora seja o álcool a substância de maior consumo, outras drogas também são utilizadas na população de pacientes bipolares (11). De acordo com este dado, o já referido estudo populacional ECA relatou uma prevalência ao longo da vida de 60,7% de TUS em THB tipo I, sendo o álcool a substância mais comumente consumida (12).

É cada vez mais claro que a co-ocorrência de Transtorno por Uso de Álcool (TUA) com o THB altera fenomenologicamente a apresentação do último. Pacientes bipolares e TUA (abuso e dependência de álcool), em comparação com pacientes sem TUA, têm taxas mais altas de mania mista ou disfórica, maior taxa de ciclagem rápida, maior gravidade dos sintomas maníacos e depressivos e aumento da agressividade, impulsividade e do comportamento suicida (1,12). No que concerne a tal comportamento, salienta-se que o THB está associado a altas taxas de suicídio, e o consumo de álcool, por sua vez, é um importante fator de risco para esse fenômeno. Constituindo-se este último em grave problema médico e social, a OMS o refere como responsável por 2% das mortes no mundo (13,14). O suicídio foi referido como “principal causa e morte não necessária prematura”, e um diagnóstico de Eixo I do DSM IV está presente em 90% dos indivíduos que cometem suicídio (14). Em relação ao THB, especificamente, esse fenômeno é

causa de morte em 5% a 15% dos pacientes bipolares, e entre 25% e 60% deles cometem ao menos uma tentativa ao longo do curso da doença (15).

Nesse contexto, os efeitos deletérios de um transtorno são compostos pela presença de outro. Pacientes têm maior chance de sofrer recaída de seu TUA se apresentarem um transtorno psiquiátrico comórbido; de outra parte, a co-ocorrência com TUA aumenta a cronicidade, incapacidade e mortalidade do THB (16).

Dada a relevância do tema, cabe salientar a necessidade de estudar-se a co-ocorrência entre TUA e THB como condições comórbidas em que um dos possíveis desfechos é o comportamento suicida; especificamente, o presente trabalho apresenta o foco na tentativa de suicídio, já que esta consiste em desfecho grave e, acima de tudo, passível de prevenção.

### 3. Fundamentação teórica

O presente estudo aborda a comorbidade entre Transtorno de Humor Bipolar e Transtorno por Uso de Álcool, tendo como desfecho a tentativa de suicídio nos pacientes acometidos pela co-ocorrência desses transtornos psiquiátricos.

O termo comorbidade refere-se ao fenômeno de duas patologias que se originam de processos independentes, ainda que possam apresentar uma influência recíproca (17). Foi demonstrado por Edwards (Edwards et al., 1981), em um estudo da Organização Mundial da Saúde (OMS), que os transtornos mentais e o abuso de substâncias podem coexistir de diferentes formas: a) uma substância pode induzir uma síndrome psicopatológica *ex novo*; b) uma substância pode evidenciar um distúrbio psicopatológico latente; c) uma substância pode causar uma recidiva de um transtorno mental preexistente; d) o quadro psicopatológico pode induzir ao abuso mais ou menos freqüente da substância; e) o quadro psicopatológico precede o abuso de substância, mas passa a sofrer uma modificação em sua fenomenologia sob o efeito da mesma; f) pode não haver associação entre o quadro psiquiátrico e o abuso da substância (18).

No que concerne ao padrão de dependência de substâncias, dados epidemiológicos evidenciam na população norte-americana que o risco de apresentar-se tal condição em sujeitos com patologia psiquiátrica é aproximadamente 4,5 vezes maior do que em indivíduos sem tais patologias. Foi demonstrado que a prevalência ao longo da vida da dependência de álcool é de 22% nos pacientes psiquiátricos e 14% na população em geral, com um risco 2,3

vezes maior nos primeiros (18). Assim, ressalta-se que a dependência de substância nesses indivíduos é muito mais freqüente do que na população geral. Sugere-se, quanto a tal coexistência, que: a) existam fatores patogênicos comuns a nível neurobiológico; b) o uso da substância possa aliviar sintomas da patologia psiquiátrica ou mesmo alguns efeitos colaterais das medicações instituídas; c) o uso da substância possa induzir ou precipitar a patologia psiquiátrica ou induzir efeitos neurobiológicos com elementos patofisiológicos comuns com o transtorno psiquiátrico. Foram relatadas evidências que suportam as três hipóteses (18).

Especificamente no que concerne ao Transtorno de Humor Bipolar (THB), evidências demonstram que, de todas as condições psiquiátricas de Eixo I, esta é a patologia com maior probabilidade de coexistir com Transtorno por Uso de Substâncias (TUS) (8). Explicações para esse fenômeno incluem a Hipótese da Auto-medicação, postulada por Khantzian (1985) (19). Tal hipótese sugere que os efeitos psicotrópicos específicos das substâncias interagem com os transtornos psiquiátricos e estados afetivos dolorosos, deslocando-os “à força” em indivíduos suscetíveis (19). Mais do que simplesmente uma busca de escape, euforia ou autodestruição, os sujeitos desejam medicar-se para uma gama de problemas psiquiátricos e estados mentais dolorosos. Ainda que tais esforços sejam prejudiciais pelas complicações a longo prazo, o indivíduo descobre que os efeitos a curto prazo da substância auxiliam-no a lidar com estados subjetivos de sofrimento e com uma realidade externa vivenciada como intolerável ou excessivamente opressora (19). Entretanto, conforme demonstrado por Maremanni et al. (2006) recentemente, enquanto o consumo de substância pode começar a partir de um esforço de auto-medicação, os pacientes bipolares com tal

comorbidade mantém tal consumo, mesmo quando a substância falha em promover o alívio sintomático (16).

Weiss et al. (2004) referiram quase todos os pacientes com a comorbidade, na amostra estudada, iniciaram o uso de substância em decorrência de pelo menos um sintoma do THB, especialmente depressão (77,8%) e aceleração de pensamento (57,8%); a maioria (66,7%) relatou melhora de pelo menos um sintoma como resultado do uso da substância (20). Ainda que os pacientes tenham percebido melhora de seus sintomas, observadores externos puderam verificar, nos mesmos, uma piora de sua condição (20). O referido estudo mostra-se relevante, pois salienta a importância da percepção que os pacientes com a comorbidade têm sobre o efeito da substância em seu humor (20).

Assim, o fenômeno de comorbidade entre patologias psiquiátricas apresenta importantes implicações: está associado a sintomas mais graves, maior incapacidade funcional, maior duração da doença e maior utilização dos serviços de saúde, conforme salientado por diversos estudos (21). Tendo em vista esse aspecto, faz-se necessário um olhar acurado na busca de fatores de risco para tal fenômeno (21), e parece existir esclarecimento insuficiente sobre os fatores subjacentes na transição de um transtorno psiquiátrico puro para uma condição comórbida (21).

Sabe-se, no entanto, da influência de um transtorno na permanência e agravamento do outro, especificamente no que concerne ao THB e TUS ou TUA: as oscilações de humor do primeiro são por vezes secundárias ao efeito da substância, e o transtorno de humor, por sua vez, afeta o consumo desta; desse modo, ambas as condições são mutuamente deletérias ao paciente (22). O

resultado é a maior dificuldade em estabelecer o diagnóstico de THB, sintomas de mania mais graves, com sintomatologia mista e ciclagem rápida, a piora do curso da doença (complicações do consumo da substância) e aumento das tentativas de suicídio. Os pacientes com tal comorbidade passam mais tempo no hospital e são mais difíceis de tratar pela pior adesão ao tratamento (22). Dados da literatura, referidos por Thomas (Thomas, 2004), indicam que o THB complicado por abuso de álcool e estimulantes pode representar a manifestação de uma mesma diátese genética ou de diáteses associadas (22).

Ainda que existam poucos estudos buscando esclarecer a associação entre o THB e os TUS (23), Strakowski et al. (2000) sugeriram que a co-ocorrência dos dois transtornos resultaria de uma combinação de pacientes com diferentes formas de associação entre estes transtornos, apresentando quatro possíveis subgrupos (23).

Um subgrupo de pacientes inclui sujeitos em quem o THB inicia o uso de substâncias, como uma tentativa de auto-medicação ou como resultado direto dos sintomas afetivos (por exemplo, o aumento da busca por sensações prazerosas na mania), mas poucas evidências sustentam que essa seja a principal hipótese, parecendo ser esse grupo uma pequena fração do total de pacientes (23).

Um segundo grupo inclui indivíduos em quem o uso de substâncias iniciou os episódios afetivos, talvez através de mecanismos de kindling ou sensibilização. Conforme mencionado por Strakowski et al. (Strakowski et al., 2000), dados sugerem que esse subgrupo seja relativamente comum, pois diversos pacientes apresentam o início do abuso de substâncias precedendo o início do transtorno de humor; nesses pacientes, a taxa de ocorrência familiar de transtornos afetivos

parece ser menor, sugerindo-se que eles precisem de um fator de risco adicional, como o consumo da substância, para precipitar o início do THB (23).

Um terceiro subgrupo consiste em pacientes que compartilham um fator de risco comum para ambos os transtornos; tal fator poderia ser um ou mais genes associados a ambas as condições, mas estudos em famílias não corroboraram essa sugestão (23). A vulnerabilidade para sensibilização ou kindling, que poderá ser subjacente a ambos os transtornos, é uma das hipóteses nesse subgrupo (23); além disso, o estresse psicossocial poderia precipitar ambas as condições (23).

Finalmente, no quarto subgrupo, sugere-se a possibilidade de que uma porção de pacientes bipolares desenvolveria o TUS meramente ao acaso, já que o último é bastante comum na população geral (23).

Kapczinski et al.(2008) apresentam dados que sustentam a noção de que a ocorrência de comorbidades clínicas e psiquiátricas no THB, bem como aspectos como o declínio cognitivo que acompanha o curso da doença, estejam associadas ao paradigma da carga alostática (24).

O termo alostase, utilizado pela primeira vez por Sterling e Eyer (1988) e expandido para um conceito mais amplo por McEwen e colegas, apontou uma nova perspectiva no estudo do estresse e suas conseqüências. O termo “carga alostática”, por sua vez, foi introduzido para referir uma visão cumulativa e multissistêmica do aporte fisiológico, requerida para adaptação (24). Sistemas alostáticos (adaptativos) capacitam o indivíduo a responder a diversas situações além daquelas estritamente fisiológicas, tal como estar desperto ou dormindo, exercitar-se, lidar com barulhos, infecção, fome, etc. (24). Em face de demandas antecipadas ou percebidas pelo indivíduo, existe a necessidade de modificar

parâmetros internos para manter a função normal; a capacidade de atingir a estabilidade através da mudança é chamada alostase (McEwen e Stellar, 1993) (24).

Ainda que os mecanismos adaptativos da alostase possam ser protetores para o indivíduo, existe um preço a pagar por esse restabelecimento “forçado” de parâmetros, especialmente se os processos alostáticos se tornam extremos ou ineficientes (24). O custo desses processos é chamado *carga alostática* (24). O desgaste do corpo e do cérebro, resultante da hiperatividade ou inatividade crônica dos sistemas fisiológicos, está envolvido na adaptação aos desafios ambientais (24). Ainda que esses processos sejam respostas adaptativas a demandas externas e internas, isso ocorre dentro de limites; quando há uma sobrecarga imposta por eventos imprevisíveis, a carga alostática pode aumentar dramaticamente, causando uma *sobrecarga alostática*, que está associada a condições patológicas. Os termos carga alostática (CA) e sobrecarga alostática (SA) são apresentados como sinônimos na referida revisão (24). Os efeitos da CA são cumulativos e mais evidentes durante os processos de envelhecimento e estresse agudo e crônico (24).

O modelo da carga alostática contribui para a elucidação de achados aparentemente não-associados, como a vulnerabilidade ao estresse, o prejuízo cognitivo e as altas taxas de comorbidades físicas e mortalidade, todos achados consistentes no THB (24); esse transtorno, portanto, poderia ser visto hipoteticamente como uma doença de estados alostáticos cumulativos, em que a carga alostática aumenta progressivamente na medida em que estressores, episódios da doença e uso de substâncias ocorrem ao longo do tempo (24).

Assim, são apresentados dados que sustentam a noção de que os desfechos negativos do THB, tal como o declínio cognitivo e as comorbidades clínicas e psiquiátricas, estão relacionadas à carga alostática (24).

No que concerne especificamente à ocorrência as comorbidades psiquiátricas, sob o paradigma da carga alostática, enfatiza-se o dado apresentado pelo Stanley Bipolar Network: dos 288 pacientes estudados, 65% apresentavam ao menos uma comorbidade psiquiátrica; destes, 42% apresentavam dois diagnósticos concomitantes e 24% tinham três ou mais diagnósticos (McElroy et al., 2001), sendo os Transtornos de Ansiedade e os Transtornos por Uso de Substâncias as condições mais comumente associadas ao THB (24). De acordo com o conceito de carga alostática, essas condições seriam equivalentes ao estresse repetido e aumentariam os efeitos deletérios da alostase (24). De fato, existem dados consistentes demonstrando que tanto a comorbidade ansiosa como o consumo de substâncias estão associados a piores desfechos, taxas mais altas de tentativas de suicídio, tempo mais prolongado para atingir remissão e maior risco de novos episódios (24).

A carga alostática, de acordo com o modelo apresentado, aumenta progressivamente na medida dos episódios intermitentes em decorrência de estressores cumulativos, episódios de humor da doença e exposição a drogas de abuso; tal aumento produz, entre outras conseqüências, o declínio cognitivo e o referido aumento nas taxas de comorbidades psiquiátricas (24). Ainda que os episódios iniciais possam ser desencadeados pelos estressores, tornam-se autônomos à medida que a doença progride (24).

Cabe ressaltar que os estressores vitais têm impacto no substrato neural; no caso do THB, a reatividade de tal substrato é modificada pelos repetidos episódios de humor em um processo associado ao fenômeno de kindling ou sensibilização (24). Dano celular e cascatas pró-apoptóticas são produzidas pela repetição dos episódios, promovendo um rearranjo cerebral, com aumento no volume da amígdala e redução do hipocampo e do córtex pré-frontal através da atividade neurotóxica da patologia (24). Tal rearranjo está associado a aumento na resposta emocional e piora na capacidade de lidar com o estresse, tornando os indivíduos progressivamente mais vulneráveis aos estressores vitais (24).

Nesse contexto, ressalta-se que os efeitos da carga alostática sejam um processo pernicioso refletido nos danos que o estresse causa em regiões específicas do cérebro, por exemplo, o córtex pré-frontal; essa região está envolvida nas funções executivas (como processos cognitivo, comportamentais, emocionais e biológicos complexos) que o indivíduo mobiliza para lidar com os estressores (24). Assim, considerando que os pacientes bipolares apresentam uma disfunção executiva pela neurotoxicidade relacionada à patofisiologia da doença, é possível que exista uma capacidade cada vez menor de lidar com os estressores, aumentando a vulnerabilidade e reduzindo a resiliência desses pacientes (24).

Ainda com relação aos efeitos da carga alostática no THB, ressalta-se que a intervenção terapêutica efetiva e precoce poderia reverter ou impedir muitas das anormalidades neurobiológicas e indicadores sistêmicos de ocorrência da carga alostática, ainda que sejam necessários estudos de seguimento para esclarecimento dessa hipótese (24). Considerando o tratamento adequadamente

instituído e mantido, benefícios a curto e a longo prazo poderiam ser previstos: não apenas a morbidade associada aos episódios seria reduzida, mas seria também esperado um curso mais benigno da doença, menos comorbidades físicas e psiquiátricas, e uma redução na taxa de mortalidade, reduzindo-se a mortalidade médica e as taxas elevadas de tentativas de suicídio (24).

Tendo em vista, conforme o modelo referido, que o consumo de substâncias consiste em estímulo estressor com impacto na carga alostática (24), a compreensão da comorbidade do THB com Transtorno por Uso de Substâncias é de grande relevância no esclarecimento quanto aos efeitos das substâncias no THB, tal como da gravidade dos desfechos ocasionados pela referida comorbidade. Enfatiza-se, nesse ponto, a retroalimentação entre os processos, já que o THB pode, por sua vez, influenciar o consumo de substâncias (23).

De acordo com Regier (Regier et al., 1990), pacientes bipolares são mais propensos à dependência do que ao abuso de substâncias (23). Assim, o padrão de dependência parece representar um insulto repetitivo ao curso do THB, tendo em vista a noção de carga alostática. Entretanto, cabe ressaltar que o padrão de abuso de álcool pode acarretar, por si só, repetidos prejuízos nos âmbitos legal, interpessoal, social e ocupacional, relacionados ao consumo; além disso, os pacientes com essa condição com frequência utilizam o álcool em situações de potencial dano físico, e, se mantém o consumo, a dependência de álcool (alcooolismo) é uma possível consequência (13). Considerando que nos indivíduos com a comorbidade em estudo existem altas taxas de negação e prejuízo do insight, prejuízo cognitivo e má adesão ao tratamento médico (16), é necessário ressaltar que o padrão de abuso de álcool é também potencialmente deletério aos

pacientes bipolares, dado que consiste no consumo da substância de forma danosa.

Nesse contexto, cabe referir que a maior parte dos problemas por intoxicação pelo álcool ocorre entre bebedores leves e moderados, uma parcela significativa da população que consome álcool; em uma proporção menor dos casos, os problemas ocorrem entre bebedores pesados (25). Tal constatação conduz ao chamado “paradoxo da prevenção”(25), que aponta para a necessidade de elaborarem-se estratégias de prevenção dirigidas para a toda a população de indivíduos que consomem álcool, e não apenas para a subpopulação de bebedores pesados.

Os pacientes bipolares, consistindo em uma população vulnerável aos efeitos deletérios do uso de substâncias, pelo impacto dessas na carga alostática, devem ser, assim, incluídos nas mencionadas estratégias de prevenção, mesmo que não apresentem o padrão de dependência de substâncias e que apresentem consumo leve a moderado. Considera-se ainda a possível evolução do padrão de abuso para o de dependência, de acordo com Sher (Sher, 2006) (13), e a alta prevalência de alcoolismo nos pacientes bipolares (12, 26), para reforçar a necessidade de prevenção já no padrão de abuso de álcool. Ressalta-se, quanto a este, o envolvimento dos pacientes bipolares com a comorbidade em maior ocorrência de atividades de busca de novidades, comportamento suicida , agressividade e impulsividade (12), o que está de acordo com o potencial dano físico (13) a que se expõem estes pacientes, como referido anteriormente.

Além disso, o dado de que os pacientes com a comorbidade apresentam taxas maiores de mania disfórica, ciclagem rápida, maior gravidade dos sintomas

maníacos e depressivos (12) aponta para a necessidade de atenção específica a tal associação, já que indicam a maior gravidade e morbidade atingida pela ocorrência dos transtornos, com maior cronicidade, incapacidade e mortalidade nestes pacientes (16). O aumento da ocorrência de ciclagem rápida, por sua vez, é uma das repercussões da referida piora, e acarreta, de acordo com os dados de McKowen et al. (McKowen et al., 2005) (26) um envolvimento significativo no consumo pesado de álcool, em padrão diário, piorando ainda mais a sintomatologia do THB. Dessa forma, tais dados reforçam a necessidade de identificar e atender as diversas conseqüências danosas que a co-ocorrência dessas condições pode assumir, com a decorrente complicação do curso do THB (12). Com isso, objetiva-se estabelecer adequadas estratégias de prevenção dessas conseqüências, ainda em estágios mais precoces da comorbidade.

Ernest Hemingway refere, em *O Velho e o Mar*, nas palavras do personagem Santiago: “*Mas o homem não foi feito para a derrota... um homem pode ser destruído, mas não derrotado*” (27). Seria possível atribuir a idéia de “derrota” a aspectos da vida do próprio autor, de acordo com o modelo da carga alostática: as derrotas, assim, referir-se-iam à redução gradual de sua capacidade de lidar com as conseqüências da doença e à permanência do consumo de álcool, apesar das recomendações médicas e dos prejuízos causados por esse consumo. Christopher Martin referiu, em seu estudo sobre o escritor: “Hemingway foi destruído, ainda que por suas próprias mãos, mas não derrotado” (27). Entretanto, o suicídio do escritor parece ter sido a exaustão de sua resiliência. A progressão de sua doença mostra-se bastante ilustrativa do modelo de carga alostática, com os vários insultos que sofreu sendo representados por sucessivas “derrotas”,

como dependência de álcool, episódios de mania e depressão e estressores psicossociais ao longo da vida.

## **4. Objetivos**

### 3.1 Geral

- Estudar a associação entre Transtornos por Uso de Álcool (abuso e dependência) e tentativas de suicídio (ao longo da vida) em pacientes do PROTAHBI.

### 3.2 Específico

- Estudar, nos pacientes bipolares com Transtornos por Uso de Álcool, diagnosticados pelo SCID, os fatores sócio-demográficos (gênero, idade, educação em anos completos de estudo, etnia) e dados clínicos do THB (idade de início da doença, duração da doença, número de hospitalizações, psicose, episódios maníacos e depressivos atuais, qualidade de vida e funcionalidade). Tais fatores são avaliados conforme “Projeto de perfil dos pacientes bipolares” (projeto aprovado neste GPPG sob número 03-186).

## 5. Hipóteses

- Pacientes bipolares com Transtornos por Uso de Álcool (abuso e dependência) apresentam taxas mais altas de tentativas de suicídio (TS) comparados àqueles sem a comorbidade.
- Pacientes com a comorbidade estudada apresentam pior funcionalidade e pior qualidade de vida em relação aos pacientes sem a comorbidade.

## 6. Metodologia

### Material e métodos

**Revisão de literatura:** Para a elaboração deste projeto, a revisão bibliográfica foi realizada através do sistema MEDLINE entre os anos de 1990 e 2008, utilizando-se as palavras-chave: **Bipolar Disorder** - Transtorno de Humor Bipolar; **Substance Use Disorder** - Transtorno por Uso de Substâncias; **Suicide Attempts** - Tentativas de Suicídio.

#### 6.1 Delineamento do estudo

O delineamento do estudo é do tipo transversal (de prevalência).

#### 6.2 População

Pacientes em atendimento ambulatorial no Programa de Atendimento do Transtorno de Humor Bipolar (PROTAHBI), do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que apresentem THB tipos I e II. Tais pacientes são encaminhados pela rede básica de saúde a partir dos postos de saúde, sendo habitantes das áreas adstritas aos postos na cidade de Porto Alegre e região metropolitana. No HCPA, os indivíduos são selecionados para o atendimento pela idade, que deve

ser a partir de 18 anos, mas não pela etnia ou demais aspectos sociodemográficos. Admitidos no Hospital de Clínicas, os pacientes são encaminhados pela triagem ou a partir da alta hospitalar da internação psiquiátrica para o PROTAHBI, e a avaliação dos pacientes para a pesquisa de perfil dos pacientes bipolares ocorre na ocasião de seu ingresso no Programa. O presente estudo provém do referido projeto, com a mesma população de pacientes.

### **6.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos na amostra todos os pacientes assistidos pelo PROTAHBI com diagnóstico pelo SCID de Transtorno de Humor Bipolar tipos I e II, após estabelecido o diagnóstico clínico, necessário para a admissão dos pacientes no Programa. Espera-se que os dados sejam utilizados para pesquisa e também, de forma direta, como ferramenta clínica para os médicos assistentes (residentes do primeiro ano em psiquiatria do HCPA). Foram excluídos pacientes com condições clínicas que interferissem na capacidade e discernimento para aceitar participar do estudo, através do termo de consentimento informado.

### **6.4 Processo de amostragem**

Todos os pacientes que recebem tratamento no PROTAHBI e aqueles com ingresso no Programa foram entrevistados após a obtenção do consentimento informado.

## **6.5 Instrumentos**

Características sociodemográficas (item 1) e dados clínicos (item 2) foram avaliados através de Protocolo Padronizado (Anexo 2); Diagnóstico de THB I e II foi estabelecido pelo SCID (ANEXO 1): Categoria D, tipos I -D1-D4, e II D5-D9. Transtornos por Uso de Álcool e Outras Substâncias foram também avaliados pelo SCID (Categoria E), bem como categoria de Transtornos de Ansiedade e outros Transtornos (Categoria F). Presença e número de tentativas de suicídio durante a vida avaliados por protocolo padronizado (q. 2.13). Avaliação de sintomas maníacos foi realizada pela Young Mania Rating Scale (YMRS) e de sintomas depressivos pela escala Hamilton de Depressão- 17 itens. Avaliação do Funcionamento foi realizada pela Escala Global de Funcionamento (GAF) e da qualidade de vida através do instrumento World Health Organization Quality of Life Brief Scale (WHOQOL-BREF).

## **6.6 Desfecho (variável dependente)**

Tentativa de suicídio - medida através de entrevista direta com questionamento sobre presença de tentativas de suicídio (sim ou não), número de tentativas e tipo de tentativa. Este questionamento é parte de protocolo padronizado do Projeto Perfil de Pacientes Bipolares (aprovado neste GPPG sob número 03-186).

## **6.7 Logística**

Médicos psiquiatras/pesquisadores foram treinados na aplicação do questionário/escalas através de leituras do material, treinamento em vídeo das escalas clínicas e simulações de entrevistas entre os próprios pesquisadores.

O PROTHABI funciona nas segundas e sextas-feiras no HCPA. Um grupo de quatro pesquisadores é designado para cada um desses dias, e cada um dos pesquisadores fica em contato estreito com um grupo de residentes (médicos assistentes) para que todos os pacientes tenham a oportunidade de participar do estudo.

Semanalmente, os pesquisadores têm uma reunião de equipe para esclarecimento de dúvidas e controle do andamento do trabalho. Para evitar perdas, além de toda a estrutura do programa, os pesquisadores foram treinados para que, na primeira entrevista, os pacientes fossem informados da importância do estudo e que os endereços e todos os telefones possíveis de contato do paciente sejam coletados. Se o paciente não comparecer ao retorno, será realizado contato telefônico e, se o paciente não for encontrado, o pesquisador irá à casa do indivíduo por pelo menos três vezes. Se este realmente não for encontrado, será considerado como uma perda para o estudo.

## **6.8 Análise Estatística**

Todos os pacientes da amostra foram avaliados quanto a presença de tentativas de suicídio ao longo da vida; então, foram divididos em três grupos: 1) com abuso de álcool (N=23), 2) com dependência de álcool (N=30), 3) sem comorbidade com transtornos por Uso de Álcool (N= 125). A associação entre

variáveis dicotômicas foi avaliada por teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando apropriado. Diferenças entre os grupos quanto às características sociodemográficas e dados clínicos (variáveis contínuas) foram avaliadas através do teste de Análise de Variância (ANOVA) e teste post-hoc de Tukey se apropriado. Diferenças no número de tentativas de suicídio ao longo da vida entre os 3 grupos (ausência de comorbidade, abuso de álcool e dependência de álcool) foram também analisados através de ANOVA.

**7. ARTIGO - submetido à Revista Alcohol - <http://ees.elsevier.com/alcohol> F.I 2006:**

2.020

Registro: ALC-08-24

**The Impact of Comorbid Alcohol Use Disorder in Bipolar Patients**

Cardoso BM <sup>1</sup>, Kauer-Sant'Anna M <sup>1</sup>, Dias VV<sup>2</sup>, Andreazza AC<sup>1,3</sup>, Ceresér KM<sup>1</sup>, Kapczinski F<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Bipolar Disorders Program and Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Autonomous University of Lisbon (UAL), Lisbon, Portugal

<sup>3</sup> Department of Biochemistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.

Reprint requests should be sent to: Flavio Kapczinski, Laboratório de Psiquiatria Molecular, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos 2350, zip code: 90035-000, Porto Alegre, RS, Brazil, E-mail: [kapcz@terra.com.br](mailto:kapcz@terra.com.br)

## **Acknowledgements/Disclosure**

Dr. Kauer-Sant'Anna has been an investigator in clinical trials sponsored by Servier, Canadian Institutes of Health Research, and Stanley Medical Research Institute and has received salary support from an APA / Astra-Zeneca unrestricted educational grant.

Dr. Andreazza has been supported by CNPq (Brazil).

Dr. Kapczinski has been an investigator in clinical trials sponsored by CNPq, Canadian Institutes of Health Research, Stanley Medical Research Institute and Servier. He has worked as consultant/speaker for Servier, Astra-Zeneca, Eli-Lilly and Abbott.

Dr. Cardoso and Dr. Dias report no conflicting interest.

## **Abstract**

**Background:** Alcohol use is highly prevalent in patients with Bipolar Disorder (BD) and is associated with significant mortality and morbidity. The detrimental effects of each condition are compounded by the presence of the other. The negative consequences of such association seem to be significant even when alcohol dependence is not present. The objective of this study is to examine the negative impact of alcohol abuse and dependence in BD, as indicated by clinical severity, functional impairment and quality of life.

**Methods:** Cross-sectional survey of 186 bipolar outpatients interviewed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). The primary outcomes measures were functioning, as indicated by GAF scores and quality of life, as indicated by World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL-BREF).

**Results:** Alcohol abuse and dependence are associated with male gender, lower education, earlier age of onset, psychosis within first episode, depressive symptoms and worse functioning. In addition, the presence of alcohol abuse or dependence was associated with history of suicide attempt and also with remarkably higher number of past suicide attempts.

**Conclusion:** Our findings suggest that the co-occurrence of alcohol abuse/dependence with BD markedly increases the risk for suicide attempt, which may reflect in part the greater severity of symptoms and impaired functioning. This subgroup of bipolar patients requires a treatment tailored to address both conditions.

## **Introduction**

Alcohol use is highly prevalent in patients with Bipolar Disorder (BD) and is associated with significant mortality and morbidity (Mitchell et al.,2007). Bipolar Disorder (BD) is the Axis I disorder associated with the highest risk for coexisting Substance Use Disorder (SUD) (Weiss, 2004). In turn, a study reported that 60% of the subjects who presented with alcohol problems had undiagnosed BD (McKowen et al, 2005). The Epidemiological Catchment Area Study (ECA) reported a 60.7% lifetime prevalence rate for substance abuse or dependence among those with bipolar I disorder; alcohol being the most common substance abused (Lavander, 2007). In clinical and community-based samples, alcohol was also the most commonly abused substance (Brown ES, 2001, McElroy 2001). Those with bipolar I disorder had a 46% lifetime prevalence of alcohol-related disorders compared to only 14% in the general population (Brown ES, 2001).

The co-occurrence of Alcohol Use Disorders (AUD) and BD is associated with numerous negative consequences: greater risk of medication non-compliance, slower recovery from mood episodes, more frequent hospitalizations and suicidality (Weiss, 2004, Goldstein B 2008). The detrimental effects of each disorder are compounded by the presence of the other (Mitchell et al, 2007). Patients are more likely to relapse following treatment of their substance use disorder if they have a comorbid psychiatric disorder. In turn, concurrent substance disorder increases the chronicity, disability and mortality rates associated with BD (Mitchell et al., 2007). It has also been reported that a history of alcohol abuse or dependence leads to

lower Quality of Life (QOL) ratings in patients with BD (Singh J, 2005). Accordingly, numerous case reports and surveys indicate that the use of relatively small amounts of alcohol and other drugs by those with severe mental illness adversely affects their psychiatric stability (exacerbation of illness) and psychosocial adjustment (problems of behavior, relationships, finances, and housing) (Drake et al., 2000).

Furthermore, BD is associated with high rates of suicide (Dalton et al, 2003). As well, alcohol consumption is a major risk factor for suicide (Nakaya et al., 2007, Sher, 2006, Turecki, 2005, Dalton et al., 2003). A recent large population-based case-control study in the United States indicated that alcohol drinking was associated with an increased risk of suicide (Sorock., 2006). A prospective cohort study conducted in Japanese men indicated a statistically significant positive linear association between the daily amount of alcohol consumption and the risk of suicide (Nakaya et al, 2007). A DSM IV AXIS I diagnosis is present in about 90% of persons who commit suicide (Turecki, 2005), which seems to be the cause of death in 5%-15% of patients with BD (Dalton et al, 2003). About 25-60% of bipolar patients make at least one suicide attempt during the course of their illness (Dalton et al, 2003). SUDs rank second only to mood disorders as a risk factor for suicide attempts (Dalton et al, 2003). BD patients are more likely to have a co-morbid diagnosis of SUD and this comorbidity pattern appears to increase the risk of a suicide attempt up to twofold (Dalton et al, 2003). Alcohol dependence is an important risk factor for suicide behavior, and it has been suggested that lifetime mortality due to suicide in alcohol dependence is as high as 18% (Sher, 2006). Individuals with alcohol dependence have a 60-120 times greater suicide risk than

the non-psychiatric population (Sher, 2006). Moreover, suicide attempters and completers have a more severe form of alcoholism compared with individuals with alcoholism which never attempted suicide (Sher, 2006).

One fact underlying this association between SUD and suicide attempts may be the severity of illness: subjects with a more severe form of BD may be more likely to both attempt suicide and use substances as self-medications (Dalton et al, 2003). In addition, the co-existence of BD and AUD may synergically contribute to impairment of quality of life and functioning, including poorer social support, which is a known risk factor for suicide. Similarly, anxiety could be another risk factor for suicide which is associated with both BD and AUD (Simon, 2004). The high rates of Alcohol Use Disorder (AUD) have been associated with the high prevalence of anxiety disorders in those with BD (Goldstein B 2008), which would be consistent with the anxiolytic effects of alcohol. For instance, a study of the first 500 patients enrolled in STEP-BD found that BD patients with lifetime anxiety disorders had roughly double the prevalence of lifetime alcohol dependence and 50% greater prevalence of lifetime drug dependence compared to BD patients without lifetime anxiety disorders (Simon 2004).

Despite the greater prevalence, unique pharmacological effects and wide availability of alcohol when compared to other illicit drugs of abuse, a number of previous studies in BD have combined alcohol use disorders with other drugs of abuse for diverse reasons. In addition, many studies have also combined the abuse and dependence in the same category. Only more recent studies have examined different patterns of alcohol consumption in BD (Goldstein,2006; McKowen, 2005). The findings suggest that even moderate amount of alcohol

consumption could have deleterious effect in BD (Goldstein 2006). These data is relevant to reinforce preventive strategies in clinical settings. Clinical patients commonly give less importance to alcohol abuse, which may be particularly dangerous assumption in BD, as this is known to be vulnerable population. In fact, Castaneda et. al. reviewed the potential theoretical mechanisms by which moderate alcohol use could exacerbate mood disorders and concluded that abstinence from alcohol should be recommended for those patients (Castaneda ,1996). Individuals with alcohol abuse are not dependent on alcohol, but have repeated legal, interpersonal, social or occupational impairments related to alcohol consumption, frequently using alcohol in physically hazardous situations (Sher, 2006).

Given the high prevalence and deleterious impact of alcohol use in BD course, the objective of this study is to examine the negative impact of alcohol abuse and dependence in BD, as indicated by clinical severity, functional and quality of life parameters.

## **Methods**

One-hundred and eighty-six outpatients with BD I or II have been consecutively recruited from the Bipolar Disorders Program of the University Hospital at the Federal University, Porto Alegre, Brazil, between September 2003 and June 2007. The diagnosis was confirmed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV <sup>11</sup>- AXIS I (SCID I). We also used a standard protocol previously reported (Gazalle et al., 2005) for collection of sociodemographic and clinical variables. The number of lifetime suicide attempts was assessed as part of this

protocol. Lifetime Alcohol use Disorders (alcohol abuse/alcohol dependence) were defined according to DSM-IV-TR and confirmed with the SCID I. All patients were screened for co-morbid alcohol consumption, as per positive answer to the question included in SCID I. Any Anxiety Disorder Comorbidity included Panic Disorder; Post Traumatic Stress Disorder (PTSD); Obsessive Compulsive Disorder (OCD); General Anxiety Disorder (GAD); Social Phobia; Phobia) and Any Drug Comorbidity included (Cocaine; THC; Stimulants; Opioids; Nicotine-cigarrets) and were assessed through SCID I. Quality of life was assessed using the World Health Organization Quality of Life Brief Scale (WHOQOL-Bref).

Written informed consent was obtained from all patients prior to study entry. This research project received approval from the local ethics committee.

### *Statistical analysis*

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences version 13.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Descriptive statistics are used to report sociodemographic and clinical characteristics of the sample.

For analysis purposes, the sample was divided in: 1) with alcohol abuse (N= 23); 2) with alcohol dependence (N=30); 3) without alcohol comorbidity (N= 125). Association between dichotomous variables was assessed with chi-square test or Fisher's exact test when appropriate. Differences between groups regarding all other sociodemographic characteristics and clinical features (continuous variables) were evaluated through analysis of variance (ANOVA) test and Tukey post-hoc test when appropriate.

## Results:

Sociodemographic characteristics and clinical features are shown in **Table 1**. Of the 186 patients recruited 54 (29%) were male and 132 (71%) were female. There was a significant difference between groups in relation to gender ( $X^2=13,495$  ,  $df= 1$ ,  $p=0.001$ ) and education ( $t=138,402$  ,  $df=3$  ,  $p<0.045$ ). Those with Alcohol Use Disorder (AUD) were more likely to be males and to have lower education. Mean age and ethnicity have no statistical significant difference between the three groups.

Clinical variables indicated that those with alcohol abuse/dependence were more likely to present earlier age of onset ( $t=1894,288$  ,  $df= 3$  ,  $p=0.003$ ), psychosis within first episode ( $X^2= 2,722$  ,  $df= 3$  ,  $p=0.02$ ). They also showed more depressive symptoms and poorer functioning, as indicated by higher scores in HAM-D ( $t=502,912$  ,  $df=3$ ,  $p=0.02$ ) and lower scores in the GAF scales ( $t=1996,859$ ,  $df=3$ ,  $p=0.02$ ). There was no significant statistical difference in length of illness, number of hospitalization and YMRS results, as shown in Table 1.

Quality of Life measures for Alcohol Abuse present no statistically significance: physical domain ( $t=232,780$ ;  $df=1$ ;  $p=0,452$ ); psychological domain ( $t=236,035$ ;  $df=1$ ;  $p=0,463$ ); social domain ( $t=716,407$ ;  $df=1$ ;  $p=0,244$ ); environmental domain ( $t=184,291$ ;  $df=1$ ;  $p=0,386$ ). For dependence pattern also have no statistically significance: physical domain ( $t=616,103$ ;  $df=1$ ;  $p=0,221$ ); psychological domain ( $t=185,262$ ;  $df=1$ ;  $p=0,516$ ); social domain ( $t=771,605$ ;  $df=1$ ;  $p=0,226$ ); environmental domain ( $t=204,082$ ;  $df=1$ ;  $p=0,362$ ).

Regarding to comorbidities, there was no significant statistical difference between groups in the prevalence of Any Anxiety Disorder. As expected, there was

an association of alcohol abuse and dependence with abuse and dependence of other drugs (  $\chi^2=27,158$  ,  $df=3$  ,  $p=0,001$ ), referring to Substance Use Disorders (SUD), either for cocaine, THC, Stimulants, Opioids, and Nicotine (cigarettes), as shown on Table 2.

For the whole sample, it was found a lifetime suicide attempts prevalence of 51,1%. The results for the association between suicide attempt and Alcohol use disorder is shown in a bar graph, indicating that alcohol abuse is associated with markedly higher rates of suicide attempt when compared to those patients without the comorbidity (**Figure 1**). In our sample of bipolar outpatients, we found that, for either co-morbid abuse or dependence groups, there was a higher percentage of consumers in the group of lifetime suicide attempters than in the group of non-attempters: 1) 65.3% of alcohol abuse patients in the group of attempters, and 34.7% in the group of non-attempters ( $\chi^2 = 5.392$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.015$ ), ; 2) 67.7% of alcohol dependence patients in the group of attempters, and 32.3% in the group of non-attempters ( $\chi^2 = 4.135$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.032$ ).

In order to further investigate the association between alcohol abuse/dependence with suicide attempts, we examined the association with consumption of other drugs. The analysis has stratified four groups: 1) *no alcohol or drugs*, showing a 49.5% of lifetime rate of suicide attempts, and a 71.4% rate of no lifetime suicide attempts; 2) *alcohol consumption*, in which 21.1% with lifetime suicide attempts history and 8.8% without that history; 3) *drugs*, presenting 12.6% of patients with suicide attempts history and 9.9% without that history; 4) *alcohol and drugs*, in which 16.8% present lifetime suicide attempts history and 9.9% do not present that history ( $\chi^2 = 10.343$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0.016$ ).

Differences in *lifetime* number of suicide attempts between SUD groups (no alcohol comorbidity, alcohol abuse, alcohol dependence) was analyzed with ANOVA ( $F = 2.898$ ;  $df = 3$ ,  $p = 0.038$ ).

## **Discussion**

In summary, the results showed that alcohol abuse and dependence are associated with male gender, lower education, earlier age of onset, psychosis within first episode, depressive symptoms and worse functioning. In addition, the presence of alcohol abuse or dependence was associated with history of suicide attempt and also with remarkably higher number of past suicide attempts.

Regarding to sociodemographic aspects (as shown in table I), our results on gender are in accordance with those reported by Frye and Salloum (Frye et al., 2006), in which there is a significantly greater prevalence rate for men with *lifetime* alcohol comorbidity ( $P = 0,001$ ). Our results show that there are more men in the *comorbidity group* than in the *no comorbidity group*, while for women occurs the opposite, namely, more women in the *no comorbidity group*. It is important to mention another study on which it was referred that, although women with Bipolar Disorder (BD) had a lower prevalence of lifetime alcoholism than men with BD, women with BD appear to be particularly vulnerable to alcoholism, compared to the general female population ( $OR = 7,35$ ) (Frye et al., 2003). Data regarding significant association between gender and different patterns of alcohol consumption does not allow any further conclusion for comparison, as it was not a scope on this present study.

“Education years” as a measure of education status is also in accordance with recent data (Weiss, 2005), in which patients with past history or current SUD are less likely to have completed college than patients with no SUD; our data also shows a significant statistical difference on the mean “number of study years” ( $P=0,045$ ). According to data published by Drake et al., mean age on our sample were in the 30s and 40s (Drake et al., 2004; Weiss, 2005), with a similar composition of patients comparing to the referred study, namely, patients in the public health system due to severe and persistent mental illness (Drake et al., 2004); in our sample, age showed no statistical significant difference between groups ( $P=0,068$ ) and neither did ethnicity, Caucasian being the majority of the whole ( $P=0,575$ ), which is also in accordance with data shown by Weiss et al (Weiss, 2005).

As shown in table I, the significant statistical difference ( $p=0,001$ ) in age of onset illness between groups (*no lifetime alcohol comorbidity* and *lifetime alcohol comorbidity*) is in accordance with Winokur et al, who found that bipolar patients with alcoholism had a significantly earlier age of onset (mean of 23 years) than those without (mean of 27 years) (Strakowski et al, 2000). This observation was further confirmed by Feinman and Dunner (Frye et al., 2006), but contrasted with to Morrison on 1974 and Strakowski and colleagues on 1998 (Strakowski et al, 2000). Winokur et al.(Winokur et al., 1995) suggested that the early onset group had a more severe bipolar illness that included the development of alcohol consumption, whereas the patients with antecedent alcohol consumption had a less severe illness that required the presence of alcoholism to initiate the bipolar disorder. Winokur et. al defined patients in whom bipolar disorder symptoms began prior to

the onset of alcohol consumption as “primary bipolar disorder” and the converse as “primary alcoholism”, this distinction predicting different courses of bipolar disorder (Strakowski et al, 2005).

Concerning to psychosis within the first episode, it is remarkable to mention the study by Tsai et al. (Tsai et al., 2002) that in BD, per se, mood-incongruent psychotic features predict poor outcome, and, according to previous data, a person who is psychotic during the first episode of affective illness is highly likely to be psychotic during subsequent episodes (Tsai et al., 2002). Also, alcohol consumption in bipolar disorder has been associated with mixed affective states, as referred by Strakowski et al (Strakowski et al., 2005), this association being clinically relevant because these states tend to be more difficult to treat than pure manic or depressive episodes and may represent a more severe type of mood episode (Strakowski et al., 2005), including psychotic features (Pini et al, 2003). For the present study, it was not of our scope to determine whether Bipolar Disorder or Alcohol Use Disorder began firstly; otherwise, it would be interesting to assess if these patients with psychosis in the first episode are patients in whom Bipolar Disorder initiated for first. If this assumption turned to be true, it would be in accordance with Winokur et al.(Winokur et al., 1995, Winokur et al., 1998), and the first group of patients would present a more severe bipolar course of illness (Strakowski et al., 2005), with an earlier age of onset and a worse course of bipolar disorder, as referred by Cassano et al. (Cassano et al., 2000).

Results showing that alcohol abuse and dependence are associated also with depressive symptoms in our sample ( $p=0,01$ ) are accordant with data from NCS, which demonstrated a two-fold increase in the lifetime odds of depression

among subjects with alcohol dependence; moreover, major depressive episodes confer higher risk for attempted and completed suicide (Sher, 2006). Also, increasing in severity of depressive symptoms has also been related, together with other features associated with the phenomenological changes on the illness presentation under effect of Alcohol Use Disorder comorbidity (Frye et al., 2006)

As referred by Weiss et al (Weiss et al., 2005), a lifetime history of SUD (past or current) in bipolar patients is associated with worse outcomes, being a lower functioning one of them. Patients with co-occurring bipolar Disorder and Substance Use Disorder are prone to adverse consequences, including a variety of psychosocial difficulties, such as legal problems, unemployment, and homelessness, according to Drake et al. (Drake et al., 2004). Then, the concurrent SUD increases chronicity, disability and mortality of BD. Our data are in accordance with these findings, showing a significant statistically difference on GAF results ( $p=0,038$ ) between groups without alcohol comorbidity and with alcohol comorbidity; our data, however, don't present any significant statistically difference on Quality of Life measures between both groups, for any of its four domains. These data is contrary to those presented by Singh et al. (Singh et al., 2005), in which patients with the comorbidity reported lower QOL than those without that, on all the domains. Also, the referred authors reported that dual-diagnosed patients experienced a poorer QOL when compared with BD and Substance Disorder patients, both without the co-occurrence.

Then, in our sample, BD comorbidity with alcohol use disorders has been associated with discrepancies between GAF scores and those of QOL, which could be related to lack of insight in these patients. Indeed, the self-evaluation character

of QOL can be at the same time the strength and the weakness of this kind of assessment. Patients with co-occurrent BD and alcohol abuse have particularly high rates of cognitive impairment, denial and poor insight (Mitchell, 2007), making it difficult for them to adequately self-evaluate their own illness condition and associated hazards. These aspects should be taken into account when examining and dealing with this special population.

Regarding to suicide attempts, our data are in accordance with data previously referred (Chen et al., 1996) that 25-60% of bipolar patients make at least one suicide attempt during the course of their illness, as our whole sample shows a lifetime prevalence of suicide attempts of 51,1%. Concerning to our findings that there is a higher percentage of alcohol consumption in the group of lifetime suicide attempters than in the group of non-attempters, it is important to mention the trend line we found through ANOVA ( $F = 2.898$ ;  $p = 0.038$ ) in relation to number of suicide attempts. Our findings are in line with a prospective cohort study conducted in Japanese men, which indicated a statistically significant positive linear association between the daily amount of alcohol consumption and the risk of suicide (Nakaya et al., 2007); the referred study found the risk of suicide was significantly increased among heavy drinkers, defined as ( $> \text{ or } = 45,6\text{g}$  alcohol per day), as compared with that in non drinkers (Nakaya et al., 2007). Similarly, we found a significant statically difference between groups with no alcohol comorbidity and with the comorbidity, This could indicate the deleterious effect of alcohol on suicide attempts may occur with either alcohol abuse or dependence regardless the pattern of use, as it would be the substance itself the responsible for the effects on suicide attempts outcome on BD patients.

Considering the concomitant consumption of other drugs, either alone or with alcohol consumption in bipolar patients, it is worthy to say that only for the group *without alcohol or drugs* (1) there was a higher percent of *no lifetime suicide attempters* found; for the groups 2, 3, and 4 (either alcohol or drug consumption alone or alcohol and drug consumption), we found a higher percentage of lifetime suicide attempters than non-attempters. Regarding to the association between drug use and suicide attempts, our results are partially in line with Dalton et al (Dalton et al, 2003), as they show a significant association between SUD, solely drug abuse and dependence, but no alcohol abuse and dependence) and increased risk of lifetime suicide attempts (Dalton et al, 2003), contrary to ours, in which there is shown association for both alcohol and drugs regarding to lifetime suicide attempts .

It is of relevance to mention that SUD manifests differently in people with severe mental illness, the central difference being that individuals with severe mental illness have a heightened sensitivity to the effects of psychoactive substances (Drake et al., 2000).

Regarding specifically to BD, it remains unclear whether SUDs are more prevalent in a subgroup of patients with a more severe bipolar disease process or whether SUDs themselves have a deleterious impact on bipolar disorder course. It is likely that some part of the severity in the course of patients with current or past SUD is due to both effects of the SUD itself and the severity of the co-occurring bipolar disease (Weiss et al., 2005).

A plausible hypothesis for this worsening in the BD course relies on the Allostatic Load concept (Kapczinski et al., 2008). According to this concept,

psychiatric comorbidities, and specially for the scope of this paper, Substance Use disorders, would be equivalent to repeated stress with neurotoxic consequences, increasing the deleterious effects of allostasis, which in turn may worsen even more BD (Kapczinski et al., 2008). This phenomenon would engender worse BD outcomes, higher rates of suicide attempt, longer time to achieve remission, and higher risk for relapse, with each illness episode functioning itself as repeated stress, with its own impact in allostatic load. (Kapczinski et al, 2008.).

Results should be interpreted taking some limitations under consideration. The sample size may have been relatively small, which points to the difficulty of searching treatment and recruitment of these dual-diagnosed patients. Furthermore, we did not evaluate cognition and insight, which may have affected Quality of Life non-significant results. Finally, taking in account the cross-sectional feature of the study, the conclusions should be limited to this kind of study, namely, considering associations but not causes. This renders not possible to assume cause-effect relationships between patterns of alcohol consumption and possible impacts on BD outcomes.

Even with these limitations, the present study is relevant on that it reinforces the importance of identifying these comorbid patients as a special population, pointing to the fact that those patients should be early diagnosed and managed for AUD whatever the pattern of use (abuse or dependence), since both patterns are hazardous to BD course. Moreover, the divergent findings of functioning and Quality of life results points to the concern that these patients, maybe due to worse insight and cognition, are not able to perceive the severity of their comorbid conditions, and persist or even worsen the alcohol consumption pattern; this

persistence, in turn, may contribute to the even more hazardous impact of the comorbidity on the outcomes of BD, considering the above mentioned impact of substance use on allostatic load (Kapczinski et al, 2008.).

## **BIBLIOGRAPHY**

Brown E.S., Suppes T., Adinoff B. et al. (2001). Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis? *Journal of Affective Disorders* 65, 105-115

Cassano G.B., McElroy S.L., Brady K. et al. (2000). *Journal of Affective Disorders* 59, 569-579

Castaneda R. Sussman N, Westreich L. et al. (1996). A review of the effects of moderate alcohol intake on the treatment of anxiety and mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 57, 207-212.

Chen Y.W., Dilsaver S.C.(1996).Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biological Psychiatry* 39,899-899.

Dalton, E.J., Cate-Carter, T.D., Mundo, E., et al. (2003). Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disorders* 5, 58-61.

Drake R.E., Xie H., McHugo G.J. et al. (2004) Three-Year Outcomes of long-term patients with co-occurring Bipolar and Substance Use Disorders. *Biological Psychiatry* 56, 749-756.

Drake, R.E., Mueser K.T. (2000). Psychosocial Approaches to Dual Diagnosis. *Schizophrenia Bulletin* 26, 105-118.

Frye M.A., Salloum I.M. (2006). Bipolar Disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. (2006) *Bipolar Disorders* 8, 677-685.

Frye M.A., Altshuler L.L., McElroy S.L.(2003). Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 160, 883-889

Gazalle F.K., Andreatza A.C., Ceresér K.M. et al. (2005). Clinical Impact of late diagnose of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 86, 313-316

Goldstein B.I, Velvis VP, Parikh SV. (2006). The association between moderate alcohol use and illness severity in bipolar disorder: a preliminary report. *Journal of Clinical Psychiatry* 67, 102-106.

Goldstein B.I, Levitt A.J. (2008). The specific burden of comorbid anxiety disorders and of substance use disorders in bipolar disorder. *Bipolar Disorder* 10, 67-78.

Kapczinski F. et al (2008). Allostatic load in bipolar disorder: implications for physiopathology and treatment. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*.doi:10.1016/j.j.neurobiorev.2007.10.005

Lavender E., Frye M.A. McElroy S.L. et al. (2007). Alcoholism and Anxiety in bipolar illness: differential lifetime anxiety comorbidity in bipolar I women with and without alcoholism. *Journal of affective Disorders* 101, 211-217.

McElroy S.L., Altshuler L.L., Suppes T., et al..( 2001). Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 158, 420-6.

McKowen, J.W., Frye, M.A, Altshuler, L.L., et al. (2005). Patterns of alcohol consumption in bipolar patients comorbid for alcohol abuse or dependence. *Bipolar Disorders* 7, 377-381.

Mitchell, J.D., Brown ES, Rush J. (2007). Comorbid disorders in patients with bipolar disorder and concomitant substance dependence. JAD article in press.

Nakaya, N., Kikuchi, N., Shimazu, T., et al. (2006). Alcohol Consumption and suicide mortality among Japanese men: the Ohsaki Study. *Alcohol* 41, 503-510.

Pini S., de Queiroz V., Dell'Osso L. et al. (2004). Cross-sectional similarities and differences between schizophrenia, schizoaffective disorder and mania or mixed mania with mood-incongruent psychotic features. *European Journal of Psychiatry* 19, 8-14

Rossow, I., Romelsjö, A. (2006). The Extent of the 'prevention paradox' in alcohol problems as a function of population drinking patterns. *Addiction* 101, 84-90.

Sher, L. (2006). Alcoholism and suicidal behavior: a clinical overview. *Acta Psychiatr Scand* 113, 13-22 .

Simon N.M., Otto M.W, Wisniewski S.R. et al. (2004). *American Journal of Psychiatry* 161, 2222-2229.

Singh, J., Matoo, S.K., Sharan, P., et al. (2005). Quality of life and its correlates in patients with dual diagnosis of bipolar affective disorder and substance dependence. *Bipolar Disorders* 7, 187-191.

Sorock G.S., Chen L. H. Gonzalgo S.R. et al. (2006). Alcohol-drinking history and fatal injury in older adults. *Alcohol* 40, 193-199

Strakowski S.M., DelBello M., Fleck D.E.(2000). The Impact of Substance Abuse on the Course of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry* 48, 477-485

Strakowski S.M., DelBello M., Fleck D.E. et al (2005). Archives of General Psychiatry 62, 851-858.

Swann, A.C., Dougherty, A.M., Pazzaglia, P.J., et al. (2005). increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 162, 1680-1687.

Tsai S. M., Kuo C., Chen C. (2002). Risk Factors for Completed Suicide in Bipolar Disorder. Journal of Clinical Psychiatry 63, 469-476.

Turecki, G. (2005). Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviours. J Psychiatr Neurosci 30, 398-408.

Weiss, R.D. (2004). Treating patients with bipolar disorder and substance dependence: Lessons learned. Journal of Substance Abuse Treatment 27, 307-312.

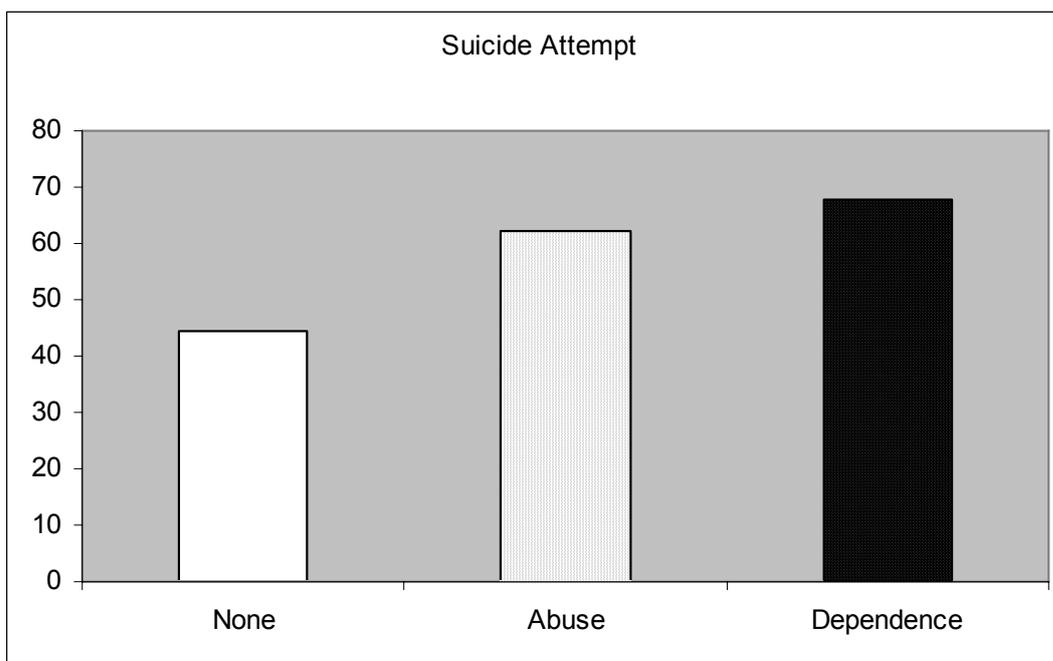
Weiss, R.D., Kolodziej, M., Griffin, M.L., et al. (2004). Substance use and perceived symptom improvement among patients with bipolar disorder and substance dependence. Journal of Affective Disorders 79, 279-283.

Weiss, R.D; Ostacher M.J., Otto M.W., et al. (2005). Does Recovery from Substance Use Disorder Matter in Patients with Bipolar Disorder? Journal of Clinical Psychiatry 66, 730-735.

Winokur G., Turvey C., Akiskal H. (1998). Alcoholism and drug abuse in three groups-Bipolar I, unipolars and their acquaintances. Journal of Affective Disorders 50, 81-89.

Winokur G., Coryell W., Akiskal H.S. et al. (1995). Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *American Journal of Psychiatry* 152, 365-372

**Figure 1.** Prevalence of patients with bipolar disorder and a previous suicide attempt among those with or without alcohol abuse/dependence.



**Table 1:** Sociodemographic and clinical features

<b>Variable</b>	<b>No Alcohol Comorbidity (N=125)</b>	<b>Alcohol Abuse (N=23)</b>	<b>Alcohol Dependence (N=30)</b>	<b>P value</b>
Sex				
Male	21,40%	34,80%	58,10%	0.001*
Age (years)				
Mean (SD)	43.85(11.92)	37.65(9.51)	42.06(9.40)	0.068**
Education (years)				
Mean (SD)	9.19(4.07)	11.82(3.89)	9.06(4.29)	0.045**
Ethicity				
Caucasian	82,50%	91,30%	83,90%	0.575*
Age onset illness				
Mean (SD)	27.65(11.92)	19.22(7.76)	21.93(11.85)	0.003**
Length of illness				
Mean (SD)	16.33(11.47)	18.43(11.73)	19.67(10.95)	0.442**
Number of Hospitalization				
Mean (SD)	3.61(4.65)	4.61(4.95)	3.75(4.54)	0.474**
Psychosis in first episode				
	47,60%	56,50%	33,30%	0.021*
YMRS				
Mean (SD)	4.39(5.64)	5.26(5.45)	5.90(6.70)	0.486**
HAM-D				
Mean (SD)	8.77(7.21)	10.91(6.66)	12.74(7.65)	0.02**
GAF				
Mean (SD)	64.50(15.07)	52.66(7.25)	60.86(11.73)	0.02**

\*Chi-square test

\*\* ANOVA test

**Table 2:** Comorbidities: Anxiety disorders and SUD

<b>Variable</b>	<b>No Alcohol Comorbidity (N=125)</b>	<b>Alcohol Abuse (N=23)</b>	<b>Alcohol Dependence (N=30)</b>	<b>P value</b>
Any Anxiety Disorder	40,50%	52,20%	58,10%	0.191*
Panic Disorder	64,00%	12,00%	24,00%	0.626*
TEPT	13,50%	21,70%	25,80%	0.201*
OCD	11,10%	13,00%	22,60%	0.242*
GAD	9,50%	17,40%	19,40%	0.235*
Fobia Social	15,90%	34,80%	16,10%	0.092*
Fobia	19,00%	17,40%	16,10%	0.924*
Any Drug Abuse/Dependence	10,30%	43,50%	45,20%	0.001*
Cocaine	4,80%	26,10%	16,10%	0.002*
THC	7,10%	34,80%	19,40%	0.001*
Stimulants	3,20%	26,10%	22,60%	0.001*
Opids	0,80%	8,70%	9,70%	0.015*
Nicotine (cigarrets)	23,00%	40,90%	41,90%	0.044*

\*Chi-square test

\*\* ANOVA test

## **8. Aspectos éticos**

Este é um estudo que apenas apresenta riscos associados ao questionamento de informações íntimas aos pacientes, o que pode causar algum desconforto a eles. No entanto, o grupo de pesquisa pode garantir a confidencialidade das informações e oferecer apoio terapêutico se necessário. Todos os pacientes e responsáveis deverão assinar o termo de consentimento informado, estando livres para decidir em qualquer momento sobre sua participação no estudo, independentemente da continuidade de seu atendimento no Programa de Atendimento do Transtorno de Humor Bipolar do HCPA.

Este projeto sofreu modificações que foram aprovadas pelo GPPG em 25 de setembro de 2006 sob o mesmo registro da aprovação inicial (projeto de nº 05-610); o mesmo está associado ao projeto Programa de Avaliação Continuada do Ambulatório de Transtorno de Humor Bipolar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, já aprovado pelo GPPG e protocolado sob o número 03168. Por isso, o consentimento informado aprovado para o estudo de nº 03168 é o mesmo do presente estudo.

## **9. Considerações finais**

O presente estudo mostra-se relevante por reforçar a importância da identificação dos pacientes com a comorbidade entre Transtorno de Humor Bipolar (THB) e Transtornos por Uso de Álcool como um grupo especial de pacientes, salientando-se o fato de que devem ser precocemente diagnosticados e tratados para a condição comórbida qualquer que seja o padrão de consumo (abuso ou dependência). Cabe ressaltar que ambos os padrões são prejudiciais para o curso do Transtorno de Humor Bipolar, com impacto na funcionalidade e no número de tentativas de suicídio, entre outras consequências adversas da co-ocorrência dessas patologias. Não há dados para a avaliação de suicídios efetivos disponíveis no banco para este estudo, apenas dados relativos às tentativas de suicídio, o que constitui no escopo principal do mesmo.

No que concerne ao prejuízo na funcionalidade dos pacientes acometidos, enfatiza-se a divergência desse achado, no presente estudo, com a ausência de modificação nas medidas de qualidade de vida. Tal divergência pode ser devida à piora do insight e cognição que acompanham a evolução dos pacientes com condições comórbidas (16,24), prejudicando a capacidade desses em perceberem os prejuízos causados pelo consumo de álcool; o consumo pode não apenas ser

mantido, como também incrementado em tais pacientes, contribuindo para tornar ainda mais deletérias as conseqüências da conjunção de patologias.

A aplicação de instrumentos, tal como a escala breve de funcionamento do paciente bipolar (FAST), que promove a avaliação de domínios específicos no prejuízo do funcionamento destes pacientes (28) , pode incrementar a avaliação deste parâmetro. Além disso, a avaliação do insight através de escalas apropriadas pode contribuir com a elucidação do achado, já que existem estudos apontando para o papel do prejuízo de insight nos resultados da qualidade de vida em pacientes bipolares. Sendo este último parâmetro proveniente da avaliação do próprio indivíduo, mostra-se, deste modo, passível de interferência por prejuízos cognitivos e de insight que ocorrem nos pacientes bipolares (29). Outra consideração relevante é o fato de que o uso de substâncias, percebido pelo paciente como benéfico no controle dos sintomas do Transtorno de Humor Bipolar, apresenta-se deletério a este (20), modificando inclusive a sintomatologia dos pacientes; este achado salienta o prejuízo na avaliação dos pacientes bipolares com a comorbidade em estudo a respeito dos episódios de humor e de suas repercussões.

A “melhora percebida dos sintomas”, conforme apresentado por Weiss et al. (Weiss et al., 2004) (20) está de acordo com o achado de ausência de significância estatística nos escores de qualidade de vida dos pacientes da amostra, na medida em que ambos os parâmetros podem refletir a percepção errônea do paciente sobre sua condição. Salienta-se, novamente, a importância da avaliação do insight e dos prejuízos cognitivos neste contexto, e o impacto da carga alostática sobre tais prejuízos nos pacientes bipolares (24). Tendo em vista

o papel da alostase na perpetuação dos prejuízos causados pela substância no Transtorno de Humor Bipolar (24), poder-se-ia considerar uma piora ainda maior destes parâmetros nos pacientes acometidos pela co-ocorrência dos transtornos.

Cabe ressaltar que mesmo o padrão de abuso de álcool está associado de forma estatisticamente significativa ao aumento número de tentativas de suicídio dos pacientes com a comorbidade em estudo, apontando para o fato de que a presença da substância por si só é deletéria ao curso do THB, independentemente do padrão de consumo. Esta consideração é relevante, na medida em que está de acordo com os achados de Kapczinski et al. (2008) (24) sobre os efeitos neurotóxicos da substância no curso do transtorno, inclusive no que concerne aos prejuízos cognitivos acarretados. Assim, ainda que haja uma possível associação dose-resposta entre o padrão de consumo de álcool e o número de tentativas de suicídio, conforme sugerido pelos achados do presente estudo, e de acordo com aqueles apontados por Nakaya et al. (2006) (30), parece ser a substância, mais do que o padrão como é consumida, a responsável pelos prejuízos encontrados nos pacientes com a comorbidade, por seu papel no aumento da carga alostática.

Enfatiza-se que tanto os Transtornos por Uso de Substâncias, em que se inclui os Transtornos por Uso de Álcool, como os Transtornos de Ansiedade são comorbidades freqüentes do THB, e, do ponto de vista do impacto na carga alostática, funcionam para o último como estressores repetidos, aumentando os efeitos deletérios da alostase (24). Tais comorbidades, deste modo, devem ser cuidadosamente avaliadas no atendimento dos pacientes bipolares, uma vez que acarretam prejuízos adicionais quando comparados aos pacientes bipolares sem essas; além disso, o próprio THB pode conduzir a aumento no consumo das

substâncias, na tentativa de melhorar a sintomatologia e o manejo de aspectos da própria vida (*coping*), conduzindo com isto a uma piora ainda maior de ambas as condições. A co-ocorrência com transtornos de ansiedade tem, por sua vez, impacto no uso de substâncias nestes pacientes (31), embora o presente estudo não tenha apresentado associação estatisticamente significativa com comorbidade com Transtornos de Ansiedade, o que talvez reflita uma das limitações do estudo, ou seja, o número amostral relativamente pequeno. Ainda assim, ambas as comorbidades psiquiátricas são relevantes sob o ponto de vista do impacto da carga alostática no curso da patologia destes pacientes (24), com implicações já referidas no funcionamento, prejuízo cognitivo, *coping* e aumento do número de tentativas de suicídio dos pacientes acometidos.

Finalmente, é necessário reforçar o dado de que a própria substância acarreta tais prejuízos nos pacientes bipolares, como já referido, e este dado deve ser referido aos pacientes que apresentem as condições comórbidas, como parte do tratamento dos mesmos, no intuito de apontar a importância da manutenção da abstinência no curso do THB. Assim, a abordagem terapêutica a ambos os transtornos é fundamental, a fim de que os efeitos deletérios de um sobre o outro possam ser observados e atendidos. Considera-se, neste contexto, a importância da avaliação precoce de tais condições, uma vez que a comorbidade, no presente estudo, está associada a início mais precoce do THB e, portanto, possibilidade de efeitos deletérios a longo prazo com mais graves repercussões, entre elas o aumento do número de tentativas de suicídio. Reforça-se, também, o prejuízo acarretado pelo diagnóstico tardio de THB, independente da presença da comorbidade, conforme apresentado por Gazalle et al. (Gazalle et al. 2005)(32).

Assim, o esclarecimento a respeito dos efeitos da co-ocorrência dos transtornos em estudo é fundamental para o manejo adequado dos pacientes, envolvendo a necessidade de um diagnóstico adequado e precoce, a elucidação a respeito dos prejuízos acarretados e a importância de uma intervenção terapêutica efetiva e precoce; é importante que esta abranja cada uma das condições especificamente e sua conjunção, considerando, para tal, as repercussões assinaladas por Kapczinski et al. (Kapczinski et al., 2008) (24) quanto aos efeitos deletérios da substância na carga alostática e conseqüentes prejuízos no curso do THB.

O presente estudo enfatiza, desta forma, tanto a importância da avaliação do funcionamento destes pacientes como a implicação de maior gravidade, ou seja, as tentativas de suicídio, ressaltando que a comorbidade entre THB e Transtornos por Uso de Álcool tem repercussões abrangentes. O acesso a escalas de funcionamento como a FAST e a escalas de insight pode contribuir como avaliação mais precisa dos prejuízos destes pacientes, apontando para abordagem apropriada. Ressalta-se, também, a importância de uma avaliação precisa de cada um dos padrões de consumo de álcool, a partir de análise estatística adequada, a fim de estabelecerem-se comparações entre as repercussões do abuso e da dependência individualmente. Essa possibilidade enquadra-se nas perspectivas futuras de estudo, na intenção de elucidar as conseqüências danosas da comorbidade, já com consumo leve a moderado da substância, reforçando o papel prejudicial da última, de forma independente do padrão de consumo. Tais perspectivas, direcionadas a esta população especial de pacientes, têm por objetivo incrementar o entendimento a respeito dos mesmos,

desde o ponto de vista dos efeitos neurotóxicos da substância até suas manifestações clínicas na fenomenologia do THB.

## 10. Bibliografia

1. American Psychiatric association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4t.Ed (DSM IV). Washington, DC:America Psychiatric Press, 1994
2. Organização Mundial da Saúde. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.
3. Goodwin FK, Jamison KR. Maniac-depressive illness. New York. University Press, 1990.
4. Belmaker RH. Bipolar Disorder. New England Journal of Medicine 2004, 351: 476-486
5. Vornik LA, Brown ES. Substance-Abuse Comorbidity in Bipolar Disorder: General Considerations and Treatment Approaches. Clinical Approaches in Bipolar Disorders 2007;6:3-11.
6. Wells KB, Miranda J., Bauer MS et al. Overcoming Barriers to Reducing the Burden of Affective Disorders. Biol. Psychiatry 2002;52:655-675
7. Cassano G.B., McElroy S.L., Brady K. et al. Current Issues in the management of bipolar spectrum disorders in 'special populations' Journal of Affective Disorders 2000; 59: s69-s79
8. Weiss, R.D; Ostacher M.J., Otto M.W., et al. Does Recovery from Substance Use Disorder Matter in Patients with Bipolar Disorder? Journal of Clinical Psychiatry, 2005; 66: 730-735.
9. Singh, J., Matoo, S.K., Sharan, P., et al. Quality of life and its correlates in patients with dual diagnosis of bipolar affective disorder and substance dependence. Bipolar Disorders, 2005; 7, 187-191.

10. Weiss, R.D. Treating patients with bipolar disorder and substance dependence: Lessons learned. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2004; 27: 307-312.
11. Brown E.S., Suppes T., Adinoff B. et al. Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis? *Journal of Affective Disorders*, 2001; 65: 105-115.
12. Frye M.A., Salloum I.M. Bipolar Disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. *Bipolar Disorders*, 2006; 8: 677-685.
13. Sher, L. Alcoholism and suicidal behavior: a clinical overview. *Acta Psychiatr Scand*, 2006;113, 13-22 .
14. Turecki, G. Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviours. *J Psychiatr Neurosci*, 2005; 30, 398-408.
15. Dalton, E.J., Cate-Carter, T.D., Mundo, E., et al. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disorders* 2003; 5: 58-61.
16. Mitchell, J.D., Brown ES, Rush J. (2007). Comorbid disorders in patients with bipolar disorder and concomitant substance dependence. *JAD* article in press.
17. Maremmani I, Pacini M., Perugi et al. Disturbo bipolare e abuso di sostanze. Una doppia diagnosi con un substrato comune? *Giornale Italiano di Psicopatologia*, 2005; 11: 207-214

18. Manna V. Alla ricerca di fattori patogenici comuni tra dipendenze e disturbi mentali: disedonia e comorbidità psichiatrica. *Giornale Italiano di Psicopatologia*, 2006; 12: 72-84
19. Khantzian EJ. The Self-Medication Hypothesis of Addictive Disorders: Focus on Heroin and Cocaine Dependence. *American Journal of Psychiatry*, 1985;142: 1259-1264.
20. Weiss, R.D., Kolodziej, M., Griffin, M.L., et al. Substance use and perceived symptom improvement among patients with bipolar disorder and substance dependence. *Journal of Affective Disorders*, 2004; 79: 279-283.
21. Graaf R., Bijl RV, Have M et al. Pathways to comorbidity: the transition of pure mood, anxiety and substance use disorders into comorbid conditions in a longitudinal population-based study. *Journal of Affective Disorders*, 2004; 82:461-467
22. Thomas P. The many forms of bipolar disorder: a modern look to an old illness. *Journal of Affective Disorders*, 2004; 79:S3-S8
23. Strakowski S.M., DelBello M., Fleck D.E.(2000). The Impact of Substance Abuse on the Course of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry* 48, 477-485.
24. Kapczinski F. et al (2008). Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*.doi:10.1016/j.neurobiorev.2007.10.005
25. Rossow I, Romelsjö (2006). The Extent of the 'Prevention Paradox' in alcohol problems as a function of population drinking patterns. *Addiction*, 101, 84-90

26. McKowen J.W., Frye M.A, Altshuler L.L. et al. Patterns of alcohol consumption in bipolar patients comorbid for alcohol abuse or dependence.(2005). *Bipolar Disorders*; 7:377-381.
27. Martin C.D. Ernest Hemingway: a Psychological Autopsy of a Suicide. *Psychiatry* 2006; 69:351-361
28. Rosa A.R., Sánchez-Moreno J., Martínez-Aran A et al. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in Bipolar Disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. doi: 101186/1745-0179-3-5.
29. Dias V.V., Brissos S., Frey B.N. et al. (2008). Insight, quality of life and cognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. doi:10.1016/j.jad.2008.01.010.
30. Nakaya, N., Kikuchi, N., Shimazu, T,. et al. (2006). Alcohol Consumption and suicide mortality among Japanese men: the Ohsaki Study. *Alcohol* 41, 503-510.
31. Simon N.M., Otto M.W., Wisniewski S.R. et al.(2004) Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD).*Am J Psychiatry*.161(12):2222-9.
32. Gazalle F.K., Andreazza A.C., Ceresér K.M. et al. (2005). Clinical Impact of late diagnose of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 86, 313-316.

## ANEXO I

## **HAMILTON DEPRESSÃO**

**Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado.**

### **1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)**

0. Ausente.

1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.

2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.

3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.

4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

### **2. SENTIMENTOS DE CULPA**

0. Ausente

1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.

2. Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações.

3. A doença atual é um castigo.

4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

### **3. SUICÍDIO**

0. Ausente.

1. Sente que a vida não vale a pena.

2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.

3. Idéias ou gestos suicidas.

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

#### **4. INSÔNIA INICIAL**

0. Sem dificuldades para conciliar o sono.

1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.

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

#### **5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA**

0. Sem dificuldades.

1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.

2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2( exceto p/ urinar).

#### **6. INSÔNIA TARDIA**

0. Sem dificuldades.

1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir

2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

#### **7. TRABALHO E ATIVIDADES**

0. Sem dificuldades.

1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.

2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).

3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).

4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

#### **8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)**

0. Pensamento e fala normais.
1. Leve retardo à entrevista.
2. Retardo óbvio à entrevista.
3. Entrevista difícil.
4. Estupor completo.

### **9. AGITAÇÃO**

0. Nenhuma.
1. Inquietude.
2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.
4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

### **10. ANSIEDADE PSÍQUICA**

0. Sem dificuldade.
1. Tensão e irritabilidade subjetivas.
2. Preocupação com trivialidades.
3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
4. Medos expressos sem serem inquiridos.

### **11. ANSIEDADE SOMÁTICA**

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;

Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Frequência urinária; Sudorese

0. Ausente :
1. Leve

2. Moderada
3. Grave
4. Incapacitante

## **12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS**

0. Nenhum
1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen
2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

## **13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL**

0. Nenhum
1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias.  
Perda de energia e cansaço.
2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

## **14. SINTOMAS GENITAIS**

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0. Ausentes
1. Leves
2. Intensos

## **15. HIPOCONDRIA**

0. Ausente
1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
2. Preocupação com a saúde
3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.
4. Idéias delirantes hipocondríacas.

## **16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)**

A - Quando avaliada pela história clínica

- 0. Sem perda de peso.
- 1. Provável perda de peso associada à moléstia atual.
- 2. Perda de peso definida ( de acordo com o paciente)
- 3. Não avaliada.

B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

- 0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana.
- 1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana.
- 2. Mais de 1 Kg de perda por semana.
- 3. Não avaliada.

#### **17. CONSCIÊNCIA**

- 0. Reconhece que está deprimido e doente.
- 1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.
- 2. Nega estar doente.

#### **18. VARIAÇÃO DIURNA**

A - Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

- 0. Nenhuma
- 1. Pior de manhã.
- 2. Pior à tarde.

B - Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.

- 0. Nenhuma.
- 1. Leve
- 2. Grave

**NOTA:** Caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.

### **19. DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE**

Tais como: sensações de irrealidade, idéias niilistas

- 0. Ausente
- 1. Leve.
- 2. Moderadas..
- 3. Graves.
- 4. Incapacitantes.

### **20. SINTOMAS PARANÓIDES**

- 0. Nenhum.
- 1. Desconfiança.
- 2. Idéias de referência.
- 3. Delírio de referência e perseguição.

### **21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS**

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

**SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ÍTENS (EXCETO 18 A)**

**CONTAGEM TOTAL: \_\_\_\_ (0-62)**

## YMRS

### Item - definição

#### 01. *Humor e afeto elevados*

Este item compreende uma sensação difusa e prolongada, subjetivamente experimentada e relatada pelo indivíduo, caracterizada por sensação de bem-estar, alegria, otimismo, confiança e ânimo. Pode haver um afeto expansivo, ou seja, uma expressão dos sentimentos exagerada ou sem limites, associada à intensa relação com sentimentos de grandeza (euforia). O humor pode ou não ser congruente ao conteúdo do pensamento.

- (0) Ausência de elevação do humor ou afeto
- (1) Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado.
- (2) Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, autoconfiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento.
- (3) Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso.
- (4) Eufórico; risos inadequados, cantando.
- (X) Não avaliado

#### 02. *Atividade motora - energia aumentada*

Este item compreende a psicomotricidade - e expressão corporal - apresentada pelo paciente, incluindo a sua capacidade em controlá-la, variando desde um grau de normalidade, até um estado de agitação, com atividade motora sem finalidade, não influenciada por estímulos externos. O item compreende ainda o relato subjetivo do paciente, quanto à sensação de energia, ou seja, capacidade de produzir e agir.

- (0) Ausente
- (1) Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora
- (2) Apresenta-se animado ou com gestos aumentados
- (3) Energia excessiva; às vezes hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado).
- (4) Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado).
- (X) Não avaliado

#### 03. *Interesse sexual*

Este item compreende idéias e/ou impulsos persistentes relacionados a questões sexuais, incluindo a capacidade do paciente em controlá-los. O interesse sexual pode restringir-se a pensamentos e desejos não concretizados, em geral verbalizados apenas após solicitação, podendo chegar até a um comportamento sexual frenético e desenfreado, sem qualquer controle ou crítica quanto a riscos e normas morais.

- (0) Normal; sem aumento.
- (1) Discreta ou possivelmente aumentado
- (2) Descreve aumento subjetivo, quando questionado.
- (3) Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto-relato de hipersexualidade.
- (4) Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas.
- (X) Não avaliado

#### 04. *Sono*

Este item inclui a redução ou falta da capacidade de dormir, e/ou a redução ou falta de necessidade de dormir, para sentir-se bem-disposto e ativo.

- (0) Não relata diminuição do sono
- (1) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual.
- (2) Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual.
- (3) Relata diminuição da necessidade de sono
- (4) Nega necessidade de sono
- (X) Não avaliado

#### 05. *Irritabilidade*

Este item revela a predisposição afetiva para sentimentos/emoções como raiva ou mau-humor apresentados pelo paciente frente a estímulos externos. Inclui baixo-limiar à frustração, com reações de ira exagerada, podendo chegar a um estado constante de comportamento desafiador, querelante e hostil.

- (0) Ausente
- (2) Subjetivamente aumentada
- (4) Irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria
- (6) Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo.
- (8) Hostil; não cooperativo; entrevista impossível.
- (X) Não avaliado

#### 06. *Fala (velocidade e quantidade)*

Este item compreende a velocidade e quantidade do discurso verbal apresentado pelo paciente. Inclui sua capacidade de percebê-lo e controlá-lo, por exemplo, frente a solicitações para que permaneça em silêncio ou permita que o entrevistador fale.

- (0) Sem aumento
- (2) Percebe-se mais falante do que o seu habitual
- (4) Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborréico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala).
- (6) Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador).
- (8) Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).

(X) Não avaliado

#### 07. Linguagem - Distúrbio do pensamento

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

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

(0) Sem alterações

(1) Circunstancial; pensamentos rápidos.

(2) Perde objetivos do pensamento; muda de assuntos freqüentemente; pensamentos muito acelerados

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

(4) Incoerência; comunicação impossível.

(X) Não avaliado

#### 08. Conteúdo

Este item compreende idéias e crenças apresentadas pelo paciente, variando, de acordo com a intensidade, de idéias novas e/ou incomuns ao paciente, ideação supervalorizada (ou seja, crença falsa, intensamente arraigada, porém susceptível à argumentação racional), a delírios (crenças falsas, baseadas em inferências incorretas sobre a realidade, inconsistentes com a inteligência e antecedentes culturais do paciente, e que não podem ser corrigidas pela argumentação). Conteúdos comumente encontrados no paciente maniaco, incluem:

- Idéias místicas*: de conteúdo religioso;
- Idéias paranóides*: crença de estar sendo molestado ou perseguido;
- Idéias de grandeza*: concepção exagerada da própria importância, poder ou identidade, incluindo posses materiais, qualidades incomuns e relacionamentos especiais com personalidades famosas ou entidades místicas;
- Idéias de referência*: crença de que o comportamento dos outros tem relação consigo próprio ou de que eventos, objetos ou outras pessoas possuem um significado particular e incomum para si.

(0) Normal

(2) Novos interesses e planos compatíveis com a condição sócio-cultural do paciente, mas questionáveis.

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

(6) Idéias supervalorizadas

(8) Delírios

(X) Não avaliado

#### 09. Comportamento disruptivo agressivo

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

(0) Ausente, cooperativo.

(2) Sarcástico; barulhento, às vezes, desconfiado.

(4) Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada.

(6) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

(X) Não avaliado

#### 10. Aparência

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

(0) Arrumado e vestido apropriadamente

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

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

(3) Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante.

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

(X) Não avaliado

#### 11. Insight (discernimento)

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

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

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

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

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

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

(X) Não avaliado

1

# WHOQOL - ABREVIADO

Versão em Português

## PROGRAMA DE SAÚDE MENTAL ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE GENEBRA

Coordenação do GRUPO WHOQOL no Brasil

Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck

Professor Adjunto

Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre – RS - Brasil

2

### Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor, responda a todas as questões**. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha. Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas**. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

nada muito

pouco

médio muito completamente

Você recebe dos outros o apoio de que necessita?

1 2 3 4 5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

nada muito

pouco

médio muito completamente

Você recebe dos outros o apoio de que necessita?

1 2 3 4 5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

3

**Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.**

muito

ruim

ruim nem ruim

nem boa

boa muito

boa

1 Como você avaliaria sua qualidade de vida?

1 2 3 4 5

muito

insatisfeito

insatisfeito nem satisfeito

nem insatisfeito

satisfeito muito

satisfeit

o

2 Quão satisfeito(a) você está  
com a sua saúde?

1 2 3 4 5

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

pouco

mais ou

menos

bastant

e

extremamente

3 Em que medida você acha que sua dor  
(física) impede você de fazer o que você  
precisa?

1 2 3 4 5

4 O quanto você precisa de algum  
tratamento médico para levar sua vida  
diária?

1 2 3 4 5

5 O quanto você aproveita a vida? 1 2 3 4 5

6 Em que medida você acha que a sua vida  
tem sentido?

1 2 3 4 5

7 O quanto você consegue se concentrar? 1 2 3 4 5

8 Quão seguro(a) você se sente em sua vida  
diária?

1 2 3 4 5

9 Quão saudável é o seu ambiente físico  
(clima, barulho, poluição, atrativos)?

1 2 3 4 5

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

nada muito

pouco

médio muito completamente

10 Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia? 1 2 3 4 5

11 Você é capaz de aceitar sua aparência física? 1 2 3 4 5

12 Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas  
necessidades?

1 2 3 4 5

13 Quão disponíveis para você estão as  
informações que precisa no seu dia-a-dia?

1 2 3 4 5

14 Em que medida você tem oportunidades de  
atividade de lazer?

1 2 3 4 5

4

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários  
aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

muito

ruim

ruim nem ruim

nem bom

bom muito

bom

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

muito

insatisfeito

insatisfeito nem satisfeito

nem insatisfeito

satisfeito muito

satisfeito

16 Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?

1 2 3 4 5

17 Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?

1 2 3 4 5

18 Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?

1 2 3 4 5

19 Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?

1 2 3 4 5

20 Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?

1 2 3 4 5

21 Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?

1 2 3 4 5

22 Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?

1 2 3 4 5

23 Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?

1 2 3 4 5

24 Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?

1 2 3 4 5

25 Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?

1 2 3 4 5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

nunca algumas

vezes

freqüentemente muito

freqüentemente

sempre

26 Com que freqüência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?

1 2 3 4 5

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

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

**Você tem algum comentário sobre o questionário?**

**OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO**

## ANEXO II

**Data do preenchimento:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Entrevistador:** \_\_\_\_\_

### 1. Identificação

1.1. Prontuário HCPA: \_\_\_\_\_

1.2. Nome Completo: \_\_\_\_\_

1.3. Sexo: 1- masculino 2- feminino

1.4. Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1.5. Idade: \_\_\_\_\_ anos

1.6. Etnia: 1- branco 2- não-branco

1.7. Situação Conjugal: 1- solteiro 2- casado ou companheiro fixo  
3- separado ou divorciado 4- viúvo

1.8. Ocupação: 1- estudante 2- com ocupação (remunerada): \_\_\_\_\_  
3- sem ocupação (não aposentado) 4- dona de casa  
5- em auxílio-doença 6- aposentado por invalidez  
7- aposentado por tempo serviço

1.9. Renda Individual: 1- sim 2- não

1.10. Renda Familiar: R\$ \_\_\_\_\_ (US\$ \_\_\_\_\_)

1.11. Escolaridade: \_\_\_\_Grau 1-Completo 2- Incompleto  
( \_\_\_\_ anos de estudo completos)

1.12. Repetência escolar: \_\_\_\_\_ anos repetidos

1.13. Sabe ler e escrever? 1- sim 2- Não

1.14. Endereço : \_\_\_\_\_

1.15. Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

1.16. Telefone para contato: 1- \_\_\_\_\_

2 - \_\_\_\_\_

1.17. **Peso** atual (medido): \_\_\_\_\_ Kg **Altura** (medida): \_\_\_\_\_ m

IMC: \_\_\_\_\_ [Peso ÷ (altura)<sup>2</sup>]

1.18. Menor peso da vida adulta (acima 18 anos): \_\_\_\_\_ Kg / idade \_\_\_\_\_

1.19. Maior peso ao longo da vida: \_\_\_\_\_ Kg / idade \_\_\_\_\_

1.20. Mudança no tamanho da roupa antes e depois do tratamento psiquiátrico:

1-sim

2-não

9-não sei

Se sim, do tamanho \_\_\_\_\_ para tamanho \_\_\_\_\_

## 2. Características da Doença

2.1. Idade do 1º episódio: \_\_\_\_\_ anos (Tempo de evolução da doença: \_\_\_\_\_ anos)

2.2. Tipo do 1º episódio: 1 – Mania 2 – Depressão 3 – Misto

4- Hipomania 9- Não sabe

2.3. Idade que recebeu diagnóstico médico: \_\_\_\_\_ anos

2.4. Idade que usou medicação psiquiátrica pela primeira vez: \_\_\_\_\_ anos

(com indicação médica) Qual: \_\_\_\_\_

2.5. Idade que usou estabilizador do humor pela primeira vez: \_\_\_\_\_ anos

(com indicação médica) Qual: \_\_\_\_\_

2.6. Presença psicose no 1º episódio: 1-Sim 2-Não 9- Não sabe

2.7. 1º crise desencadeada por substância: 1- Sim 2- Não

Se sim: 1- Antidepressivo, Qual:

2- Maconha

3- Cocaína

4- Álcool

5 - Anorexígeno, qual: ( ) Anfetamina ( ) Sibutramina

6- Estimulantes (energéticos)

7- Hormônios, qual: ( ) anabolizantes ( ) tireóide

7- Outros, Qual: \_\_\_\_\_

2.8. Hospitalizações Psiquiátricas: 1- sim 2- não Se sim, quantas: \_\_\_\_\_

2.9. Idade na 1ª hospitalização psiquiátrica: \_\_\_\_\_ anos

Tipo de episódio(DSM-IV): 1 – Mania 2 – Depressão 3 – Misto

4- Hipomania 9- Não sabe

2.10. Idade na última hospitalização: \_\_\_\_\_ anos

Tipo de episódio (DSM-IV): 1 – Mania 2 – Depressão 3 – Misto

4- Hipomania 9- Não sabe

2.11. Ciclador rápido (4 ou mais episódios em um ano): 1- sim 2- não

2.12. Realizou ECT: 1-sim 2- não

Se sim, quantas séries: \_\_\_\_\_

2.13. Tentativa de suicídio: 1-sim 2-não

Se sim, número: \_\_\_\_\_ vezes

Tipo tentativa: 1- arma fogo 2- enforcamento 3-cortar pulsos 4- medicação

5- pular de local alto 6-outro, qual: \_\_\_\_\_

### **3. Hábitos**

3.1. Tabagismo Passado: 1- sim 2- não Se sim, tempo uso: \_\_\_\_\_ anos

Tabagismo Atual: 1 – sim 2 - não Se sim, maior n° cigarros/dia: \_\_\_\_\_

3.2. Uso Atual Chá: 1 – sim 2 – não

Chimarrão: 1 – sim 2 – não

Café: 1 – sim 2 – não

#### 4. Tratamento Psiquiátrico

4.1. Você já foi submetido a algum tratamento psiquiátrico? Sim Não

Quais **medicamentos** você tomou para qualquer dos comportamentos/ problemas psiquiátricos?

Nome da Medicação	Já usou alguma vez?		Uso Atual		Dose Atual (total/dia)
	Sim	Não	Sim	Não	
Alprazolam ( <b>Frontal</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Ac. Valpróico ( <b>Depakene</b> ) / Divalproato ( <b>Depakote</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Amitriptilina ( <b>Tryptanol</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Biperideno ( <b>Akineton</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Bupropiona ( <b>Zyban</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Carbamazepina ( <b>Tegretol</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Citalopram ( <b>Cipramil</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Clomipramina ( <b>Anafranil</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Clonazepam ( <b>Rivotril</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Clonidina ( <b>Atensina</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Clorpromazina ( <b>Amplitil</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Clozapina ( <b>Leponex</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Diazepam ( <b>Valium</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Escitalopram ( <b>Lexapro</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Fluoxetina ( <b>Prozac</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Haloperidol ( <b>Haldol</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Imipramina ( <b>Tofranil</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Lítio ( <b>Carbolitium</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Levomepromazina ( <b>Neozine</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Lamotrigina ( <b>Lamictal</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Metilfenidato ( <b>Ritalina</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Mirtazapina ( <b>Remeron</b> )	Sim	Não	Sim	Não	

Olanzapina ( <b>Zyprexa</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Paroxetina ( <b>Aropax</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Pimozida ( <b>Orap</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Quetiapina ( <b>Seroquel</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Risperidona ( <b>Risperdal</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Sertralina ( <b>Zoloft</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Sulpirida ( <b>Equilid;Sulpan</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Venlafaxina ( <b>Efexor</b> )	Sim	Não	Sim	Não	
Outras:	Sim	Não	Sim	Não	
	Sim	Não	Sim	Não	

### **5. História Familiar de Doença Psiquiátrica:**

- 1- BipV:** com diagnóstico de TH  
Bipolar validado
- 2-** Internações psiquiátricas
- 3-** Uso de Lítio
- 4-** Uso de antipsicótico
  
- 5-** Alucinações / “ficou louco”
- 6-** Suicídio
- 7-** Tentativas de suicídio
- 8-** Álcool e drogas

<b>Parentes</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>?</b>	<b>Transtorno psiquiátrico</b>
Mãe				
Pai				
Irmãos				
N° Total:				
Filhos				
N° Total:				
Avó materna				
Avô materno				
Avó paterna				
Avô paterno				
Tios maternos				
N° Total:				
Tios paternos				
N° Total				
Primos Maternos				
Primos Paternos				

5.1. N° familiares de 1° grau acometidos por Transtorno Bipolar (BipV): \_\_\_\_\_ membros

5.2. N° familiares de 1° grau acometidos por outras doenças psiquiátricas: \_\_\_\_\_ membros

## **6. Fatores relacionados ao sexo feminino**

(Obs: codificar para sexo masculino: 9- não se aplica)

6.1. Uso atual de método anticoncepcional: 1-sim 2-não

Se sim, Qual (is): 1-Anticoncepcional oral (pílula) 2- DIU  
3-Camisinha 4- Diafragma 5- coito interrompido 6- L.Tubária  
7- Vasectomia do marido 8- tabelinha \_10- outro, qual: \_\_\_\_\_

6.2. Gestações: \_\_\_\_\_

6.3. Partos Normais: \_\_\_\_\_

6.4. Partos cesáreos: \_\_\_\_\_

6.5. Abortos: \_\_\_\_\_ espontâneos  
\_\_\_\_\_ provocados

6.6. Menopausa: 1-sim 2-não Se sim, idade: \_\_\_\_\_anos.

6.7. Terapia de Reposição Hormonal (atual): 1-sim 2-não

## **7. História de Doenças Clínicas (atual e passada)**

Use Quadro.

7.1. Você já teve alguma destas doenças? Marcar com um X

**(Por favor, não deixe nada em branco)**

1	sim	Não	não sei	Quando	Infecção SNC (Poliomielite, encefalite, meningite)
---	-----	-----	---------	--------	--

2	sim	Não	não sei	Quando	Infecção freqüente da garganta
3	sim	Não	não sei	Quando	Coma
4	sim	Não	não sei	Quando	Convulsão/ataques
5	sim	Não	não sei	Quando	Ferimentos na cabeça (com perda de consciência)
6	sim	Não	não sei	Quando	Enxaqueca
7	sim	Não	não sei	Quando	Asma
8	sim	Não	não sei	Quando	Diabetes
9	sim	Não	não sei	Quando	Hipotireoidismo
10	sim	Não	não sei	Quando	Hipertireoidismo
11	sim	Não	não sei	Quando	Febre Reumática
12	sim	Não	não sei	Quando	Derrame cerebral
13	sim	Não	não sei	Quando	
14	sim	Não	não sei	Quando	

Se SIM para qualquer dos itens acima,  
Qual (is) doença (s) foi (ram) diagnosticada(s) por um médico?

Anote o (s) n° correspondentes (linhas acima):

\_\_\_\_\_

Você é portador de alguma doença não perguntada?

Qual? \_\_\_\_\_

## **8. Desenvolvimento**

8.1. Qual a idade da sua mãe quando você nasceu? \_\_\_\_\_ (marque **99** se não souber)

8.2. Existiu alguma intercorrência durante a sua gestação? (infecções, traumas)

sim       não       não sei

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

8.3. Durante a sua gestação sua mãe fez uso de

Medicações?  sim       não       não sei

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

Drogas?  sim       não       não sei

Se sim, qual? \_\_\_\_\_

Cigarro?  sim       não       não sei

Álcool?  sim       não       não sei

8.6. Seu parto foi 1-normal ou 2- cesareana ?

8.7. Existiu alguma complicação durante o seu nascimento como

Prematuridade  sim       não       não sei

Circular de cordão  sim       não       não sei

Uso de fórceps  sim       não       não sei

8.8. Você teve alguma complicação após o nascimento, necessitando hospitalização?

sim       não       não sei

8.9. Você teve algum atraso no desenvolvimento? (sentar, caminhar, falar)

sim       não       não sei

## ANEXO III

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO:

**CONVITE À PARTICIPAÇÃO EM UM ESTUDO SOBRE AVALIAÇÃO DE TENTATIVAS DE SUICÍDIO EM PACIENTES COM COMORBIDADE DE TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR E TRANSTORNOS POR USO DE SUBSTÂNCIAS**

Nome:

Data de Nascimento:

Número do estudo no comitê de ética:05-610

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Este trabalho de pesquisa está sendo feito para avaliar a ocorrência de tentativas de suicídio em pacientes com Transtorno de Humor Bipolar e Transtornos por Uso de Substâncias. Para isto, gostaríamos de contar com a sua colaboração durante alguns minutos para responder a um questionário. Serão feitas perguntas sobre o transtorno de humor bipolar, sobre o uso de substâncias e perguntas específicas sobre tentativas de suicídio ao longo da vida e atuais.

Em caso de qualquer outra dúvida quanto ao estudo e o que ele envolve você poderá contatar a médica Betina Mariante Cardoso pelo telefone (051)2101-8000 zona 12, segundas e sextas-feiras, entre 16:00 e 20:00.

O pesquisador deste estudo pode precisar examinar os seus registros, a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser enviados para publicação em um jornal científico, mas você não será identificado por nome. Sua participação no estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isto não afetará o tratamento normal ao qual você tem direito.

1. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de minha pessoa.
2. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura na instituição.
3. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente, ou seja, não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, o uso dos resultados que possam surgir deste estudo.
4. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo; tenho mais de 18 anos.

Assinatura do Paciente

Assinatura do Médico Supervisor

Data:

Data:

## ANEXO IV

## The Impact of Comorbid Alcohol Use Disorder In Bipolar Patients

Cardoso BM<sup>1</sup>, Kauer-Sant'Anna M<sup>1</sup>, Dias VV<sup>2</sup>, Andreatza AC<sup>1,3</sup>, Ceresér KM<sup>1</sup>, Kapczinski F<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Bipolar Disorders Program and Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Autonomous University of Lisbon (UAL), Lisbon, Portugal

<sup>3</sup> Department of Biochemistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.

Reprint requests should be sent to: Flavio Kapczinski, Laboratório de Psiquiatria Molecular, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos 2350, zip code: 90035-000, Porto Alegre, RS, Brazil, E-mail: [kapcz@terra.com.br](mailto:kapcz@terra.com.br)

### **Acknowledgements/Disclosure**

Dr. Kauer-Sant'Anna has been an investigator in clinical trials sponsored by Servier, Canadian Institutes of Health Research, and Stanley Medical Research Institute and has received salary support from an APA / Astra-Zeneca unrestricted educational grant.

Dr. Andreazza has been supported by CNPq (Brazil).

Dr. Kapczinski has been an investigator in clinical trials sponsored by CNPq, Canadian Institutes of Health Research, Stanley Medical Research Institute and Servier. He has worked as consultant/speaker for Servier, Astra-Zeneca, Eli-Lilly and Abbott.

Dr. Cardoso and Dr. Dias report no conflicting interest.

### **Abstract**

**Background:** Alcohol use is highly prevalent in patients with Bipolar Disorder (BD) and is associated with significant mortality and morbidity. The detrimental effects of each condition are compounded by the presence of the other. The negative consequences of such association seem to be significant even when alcohol dependence is not present. The objective of this study is to examine the negative impact of alcohol abuse and dependence in BD, as indicated by clinical severity, functional impairment and quality of life.

**Methods:** Cross-sectional survey of 186 bipolar outpatients interviewed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). The primary outcomes measures were functioning, as indicated by GAF scores and quality of life, as indicated by World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL-BREF).

**Results:** Alcohol abuse and dependence are associated with male gender, lower education, earlier age of onset, psychosis within first episode, depressive symptoms and worse functioning. In addition, the presence of alcohol abuse or dependence was associated with history of suicide attempt and also with remarkably higher number of past suicide attempts.

**Conclusion:** Our findings suggest that the co-occurrence of alcohol abuse/dependence with BD markedly increases the risk for suicide attempt, which may reflect in part the greater severity of symptoms and impaired functioning. This subgroup of bipolar patients requires a treatment tailored to address both conditions.

### **Introduction**

Alcohol use is highly prevalent in patients with Bipolar Disorder (BD) and is associated with significant mortality and morbidity (Mitchell et al., 2007). Bipolar Disorder (BD) is the Axis I disorder associated with the highest risk for coexisting Substance Use Disorder (SUD) (Weiss, 2004). In turn, a study reported that 60% of the subjects who presented with alcohol problems had undiagnosed BD (McKowen et al, 2005). The Epidemiological Catchment Area Study (ECA) reported a 60.7% lifetime prevalence rate for substance abuse or dependence among those with bipolar I disorder; alcohol being the most common substance abused (Lavander, 2007). In clinical and community-based samples, alcohol was also the most commonly abused substance (Brown ES, 2001, McElroy 2001). Those with bipolar I disorder had a 46% lifetime prevalence of alcohol-related disorders compared to only 14% in the general population (Brown ES, 2001).

The co-occurrence of Alcohol Use Disorders (AUD) and BD is associated with numerous negative consequences: greater risk of medication non-compliance, slower recovery from mood episodes, more frequent hospitalizations and suicidality (Weiss, 2004, Goldstein B 2008). The detrimental effects of each disorder are compounded by the presence of the other (Mitchell et al, 2007). Patients are more likely to relapse following treatment of their substance use disorder if they have a comorbid psychiatric disorder. In turn, concurrent substance disorder increases the chronicity, disability and mortality rates associated with BD (Mitchell et al., 2007). It has also been reported that a history of alcohol abuse or dependence leads to lower Quality of Life (QOL) ratings in patients with BD (Singh J, 2005). Accordingly, numerous case reports and surveys indicate that the use of relatively small amounts of alcohol and other drugs by those with severe mental illness adversely affects their psychiatric stability (exacerbation of illness) and psychosocial adjustment (problems of behavior, relationships, finances, and housing) (Drake et al., 2000).

Furthermore, BD is associated with high rates of suicide (Dalton et al, 2003).

As well, alcohol consumption is a major risk factor for suicide (Nakaya et al., 2007, Sher, 2006, Turecki, 2005, Dalton et al., 2003). A recent large population-based case-control study in the United States indicated that alcohol drinking was associated with an increased risk of suicide (Sorock., 2006). A prospective cohort study conducted in Japanese men indicated a statistically significant positive linear association between the daily amount of alcohol consumption and the risk of suicide (Nakaya et al, 2007). A DSM IV AXIS I diagnosis is present in about 90% of persons who commit suicide (Turecki, 2005), which seems to be the cause of death in 5%-15% of patients with BD (Dalton et al, 2003). About 25-60% of bipolar patients make at least one suicide attempt during the course of their illness (Dalton et al, 2003). SUDs rank second only to mood disorders as a risk factor for suicide attempts (Dalton et al, 2003). BD patients are more likely to have a co-morbid diagnosis of SUD and this comorbidity pattern appears to increase the risk of a suicide attempt up to twofold (Dalton et al, 2003). Alcohol dependence is an important risk factor for suicide behavior, and it has been suggested that lifetime mortality due to suicide in alcohol dependence is as high as 18% (Sher, 2006). Individuals with alcohol dependence have a 60-120 times greater suicide risk than the non-psychiatric population (Sher, 2006). Moreover, suicide attempters and completers have a more severe form of alcoholism compared with individuals with alcoholism which never attempted suicide (Sher, 2006).

One fact underlying this association between SUD and suicide attempts may be the severity of illness: subjects with a more severe form of BD may be more likely to both attempt suicide and use substances as self-medications (Dalton et al, 2003). In addition, the co-existence of BD and AUD may synergically contribute to impairment of quality of life and functioning, including poorer social support, which is a known risk factor for suicide. Similarly, anxiety could be another risk factor for suicide which is associated with both BD and AUD (Simon, 2004). The high rates of Alcohol Use Disorder (AUD) have been associated with the high prevalence of anxiety disorders in those with BD (Goldstein B 2008), which would be consistent with the anxiolytic effects of alcohol. For instance, a study of the first 500 patients

enrolled in STEP-BD found that BD patients with lifetime anxiety disorders had roughly double the prevalence of lifetime alcohol dependence and 50% greater prevalence of lifetime drug dependence compared to BD patients without lifetime anxiety disorders (Simon 2004).

Despite the greater prevalence, unique pharmacological effects and wide availability of alcohol when compared to other illicit drugs of abuse, a number of previous studies in BD have combined alcohol use disorders with other drugs of abuse for diverse reasons. In addition, many studies have also combined the abuse and dependence in the same category. Only more recent studies have examined different patterns of alcohol consumption in BD (Goldstein, 2006; McKowen, 2005). The findings suggest that even moderate amount of alcohol consumption could have deleterious effect in BD (Goldstein 2006). These data is relevant to reinforce preventive strategies in clinical settings. Clinical patients commonly give less importance to alcohol abuse, which may be particularly dangerous assumption in BD, as this is known to be vulnerable population. In fact, Castaneda et. al. reviewed the potential theoretical mechanisms by which moderate alcohol use could exacerbate mood disorders and concluded that abstinence from alcohol should be recommended for those patients (Castaneda, 1996). Individuals with alcohol abuse are not dependent on alcohol, but have repeated legal, interpersonal, social or occupational impairments related to alcohol consumption, frequently using alcohol in physically hazardous situations (Sher, 2006).

Given the high prevalence and deleterious impact of alcohol use in BD course, the objective of this study is to examine the negative impact of alcohol abuse and dependence in BD, as indicated by clinical severity, functional and quality of life parameters.

### **Methods**

One-hundred and eighty-six outpatients with BD I or II have been consecutively recruited from the Bipolar Disorders Program of the University Hospital at the Federal University, Porto Alegre, Brazil, between September 2003 and June 2007. The diagnosis was confirmed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV 11- AXIS I (SCID I). We also used a standard protocol previously reported (Gazalle et al., 2005) for collection of sociodemographic and clinical variables. The number of lifetime suicide attempts was assessed as part of this protocol. Lifetime Alcohol use Disorders (alcohol abuse/alcohol dependence) were defined according to DSM-IV-TR and confirmed with the SCID I. All patients were screened for co-morbid alcohol consumption, as per positive answer to the question included in SCID I. Any Anxiety Disorder Comorbidity included Panic Disorder; Post Traumatic Stress Disorder (PTSD); Obsessive Compulsive Disorder (OCD); General Anxiety Disorder (GAD); Social Phobia; Phobia) and Any Drug Comorbidity included (Cocaine; THC; Stimulants; Opioids; Nicotine-cigarrets) and were assessed through SCID I. Quality of life was assessed using the World Health Organization Quality of Life Brief Scale (WHOQOL-Bref).

Written informed consent was obtained from all patients prior to study entry.

This research project received approval from the local ethics committee.

*Statistical analysis*

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences version 13.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Descriptive statistics are used to report sociodemographic and clinical characteristics of the sample. For analysis purposes, the sample was divided in: 1) with alcohol abuse (N= 23); 2) with alcohol dependence (N=30); 3) without alcohol comorbidity (N= 125). Association between dichotomous variables was assessed with chi-square test or Fisher's exact test when appropriate. Differences between groups regarding all other sociodemographic characteristics and clinical features (continuous variables) were evaluated through analysis of variance (ANOVA) test and Tukey post-hoc test when appropriate.

### **Results:**

Sociodemographic characteristics and clinical features are shown in

**Table 1.** Of the 186 patients recruited 54 (29%) were male and 132 (71%) were female. There was a significant difference between groups in relation to gender ( $\chi^2=13,495$  ,  $df= 1$  ,  $p=0.001$ ) and education ( $t=138,402$  ,  $df=3$  ,  $p<0.045$ ). Those with Alcohol Use Disorder (AUD) were more likely to be males and to have lower education. Mean age and ethnicity have no statistical significant difference between the three groups.

Clinical variables indicated that those with alcohol abuse/dependence were more likely to present earlier age of onset ( $t=1894,288$  ,  $df= 3$  ,  $p=0.003$ ), psychosis within first episode ( $\chi^2= 2,722$  ,  $df= 3$  ,  $p=0.02$ ). They also showed more depressive symptoms and poorer functioning, as indicated by higher scores in HAM-D ( $t=502,912$  ,  $df=3$  ,  $p=0.02$ ) and lower scores in the GAF scales ( $t=1996,859$  ,  $df=3$  ,  $p=0.02$ ). There was no significant statistical difference in length of illness, number of hospitalization and YMRS results, as shown in Table 1.

Quality of Life measures for Alcohol Abuse present no statistically significance: physical domain ( $t=232,780$ ;  $df=1$ ;  $p=0,452$ ); psychological domain ( $t=236,035$ ;  $df=1$ ;  $p=0,463$ ); social domain ( $t=716,407$ ;  $df=1$ ;  $p=0,244$ ); environmental domain ( $t=184,291$ ;  $df=1$ ;  $p=0,386$ ). For dependence pattern also have no statistically significance: physical domain ( $t=616,103$ ;  $df=1$ ;  $p=0,221$ ); psychological domain ( $t=185,262$ ;  $df=1$ ;  $p=0,516$ ); social domain ( $t=771,605$ ;  $df=1$ ;  $p=0,226$ ); environmental domain ( $t=204,082$ ;  $df=1$ ;  $p=0,362$ ).

Regarding to comorbidities, there was no significant statistical difference between groups in the prevalence of Any Anxiety Disorder. As expected, there was an association of alcohol abuse and dependence with abuse and dependence of other drugs ( $\chi^2=27,158$  ,  $df=3$  ,  $p=0,001$ ), referring to Substance Use Disorders (SUD), either for cocaine, THC, Stimulants, Opioids, and Nicotine (cigarettes), as shown on Table 2.

For the whole sample, it was found a lifetime suicide attempts prevalence of 51,1%. The results for the association between suicide attempt and Alcohol use disorder is shown in a bar graph, indicating that alcohol abuse is associated with markedly higher rates of suicide attempt when compared to those patients without the comorbidity (**Figure 1**). In our sample of bipolar outpatients, we found that, for either co-morbid abuse or dependence groups, there was a higher percentage of consumers in the group of lifetime suicide attempters than in the group of nonattempters:

1) 65.3% of alcohol abuse patients in the group of attempters, and 34.7% in the group of non-attempters ( $\chi^2 = 5.392$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.015$ ), ; 2) 67.7% of alcohol dependence patients in the group of attempters, and 32.3% in the group of non-attempters ( $\chi^2 = 4.135$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.032$ ).

In order to further investigate the association between alcohol abuse/dependence with suicide attempts, we examined the association with consumption of other drugs. The analysis has stratified four groups: 1) *no alcohol or drugs*, showing a 49.5% of lifetime rate of suicide attempts, and a 71.4% rate of no lifetime suicide attempts; 2) *alcohol consumption*, in which 21.1% with lifetime suicide attempts history and 8.8% without that history; 3) *drugs*, presenting 12.6% of patients with suicide attempts history and 9.9% without that history; 4) *alcohol and drugs*, in which 16.8% present lifetime suicide attempts history and 9.9% do not present that history ( $\chi^2 = 10.343$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0.016$ ).

Differences in *lifetime* number of suicide attempts between SUD groups (no alcohol comorbidity, alcohol abuse, alcohol dependence) was analyzed with ANOVA ( $F = 2.898$ ;  $df = 3$ ,  $p = 0.038$ ).

### **Discussion**

In summary, the results showed that alcohol abuse and dependence are associated with male gender, lower education, earlier age of onset, psychosis within first episode, depressive symptoms and worse functioning. In addition, the presence of alcohol abuse or dependence was associated with history of suicide attempt and also with remarkably higher number of past suicide attempts.

Regarding to sociodemographic aspects (as shown in table I), our results on gender are in accordance with those reported by Frye and Salloum (Frye et al., 2006), in which there is a significantly greater prevalence rate for men with *lifetime* alcohol comorbidity ( $P = 0,001$ ). Our results show that there are more men in the *comorbidity* group than in the *no comorbidity* group, while for women occurs the opposite, namely, more women in the *no comorbidity* group. It is important to mention another study on which it was referred that, although women with Bipolar Disorder (BD) had a lower prevalence of lifetime alcoholism than men with BD, women with BD appear to be particularly vulnerable to alcoholism, compared to the general female population ( $OR = 7,35$ ) (Frye et al., 2003). Data regarding significant association between gender and different patterns of alcohol consumption does not allow any further conclusion for comparison, as it was not a scope on this present study.

“Education years” as a measure of education status is also in accordance with recent data (Weiss, 2005), in which patients with past history or current SUD are less likely to have completed college than patients with no SUD; our data also shows a significant statistical difference on the mean “number of study years” ( $P = 0,045$ ). According to data published by Drake et al., mean age on our sample were in the 30s and 40s (Drake et al., 2004; Weiss, 2005), with a similar composition of patients comparing to the referred study, namely, patients in the public health system due to severe and persistent mental illness (Drake et al., 2004); in our sample, age showed no statistical significant difference between groups ( $P = 0,068$ ) and neither did ethnicity, Caucasian being the majority of the whole ( $P = 0,575$ ), which is also in accordance with data shown by Weiss et al

(Weiss, 2005).

As shown in table I, the significant statistical difference ( $p=0,001$ ) in age of onset illness between groups (*no lifetime alcohol comorbidity* and *lifetime alcohol comorbidity*) is in accordance with Winokur et al, who found that bipolar patients with alcoholism had a significantly earlier age of onset (mean of 23 years) than those without (mean of 27 years) (Strakowski et al, 2000). This observation was further confirmed by Feinman and Dunner (Frye et al., 2006), but contrasted with Morrison on 1974 and Strakowski and colleagues on 1998 (Strakowski et al, 2000). Winokur et al.(Winokur et al., 1995) suggested that the early onset group had a more severe bipolar illness that included the development of alcohol consumption, whereas the patients with antecedent alcohol consumption had a less severe illness that required the presence of alcoholism to initiate the bipolar disorder. Winokur et. al defined patients in whom bipolar disorder symptoms began prior to the onset of alcohol consumption as “primary bipolar disorder” and the converse as “primary alcoholism”, this distinction predicting different courses of bipolar disorder (Strakowski et al, 2005).

Concerning to psychosis within the first episode, it is remarkable to mention the study by Tsai et al. (Tsai et al., 2002) that in BD, per se, mood-incongruent psychotic features predict poor outcome, and, according to previous data, a person who is psychotic during the first episode of affective illness is highly likely to be psychotic during subsequent episodes (Tsai et al., 2002). Also, alcohol consumption in bipolar disorder has been associated with mixed affective states, as referred by Strakowski et al (Strakowski et al., 2005), this association being clinically relevant because these states tend to be more difficult to treat than pure manic or depressive episodes and may represent a more severe type of mood episode (Strakowski et al., 2005), including psychotic features (Pini et al, 2003). For the present study, it was not of our scope to determine whether Bipolar Disorder or Alcohol Use Disorder began firstly; otherwise, it would be interesting to assess if these patients with psychosis in the first episode are patients in whom Bipolar Disorder initiated for first. If this assumption turned to be true, it would be in accordance with Winokur et al.(Winokur et al., 1995, Winokur et al., 1998), and the first group of patients would present a more severe bipolar course of illness (Strakowski et al., 2005), with an earlier age of onset and a worse course of bipolar disorder, as referred by Cassano et al. (Cassano et al., 2000).

Results showing that alcohol abuse and dependence are associated also with depressive symptoms in our sample ( $p=0,01$ ) are accordant with data from NCS, which demonstrated a two-fold increase in the lifetime odds of depression among subjects with alcohol dependence; moreover, major depressive episodes confer higher risk for attempted and completed suicide (Sher, 2006). Also, increasing in severity of depressive symptoms has also been related, together with other features associated with the phenomenological changes on the illness presentation under effect of Alcohol Use Disorder comorbidity (Frye et al., 2006) As referred by Weiss et al (Weiss et al., 2005), a lifetime history of SUD (past or current) in bipolar patients is associated with worse outcomes, being a lower functioning one of them. Patients with co-occurring bipolar Disorder and Substance Use Disorder are prone to adverse consequences, including a variety of

psychosocial difficulties, such as legal problems, unemployment, and homelessness, according to Drake et al. (Drake et al., 2004). Then, the concurrent SUD increases chronicity, disability and mortality of BD. Our data are in accordance with these findings, showing a significant statistically difference on GAF results ( $p=0,038$ ) between groups without alcohol comorbidity and with alcohol comorbidity; our data, however, don't present any significant statistically difference on Quality of Life measures between both groups, for any of its four domains. These data is contrary to those presented by Singh et al. (Singh et al., 2005), in which patients with the comorbidity reported lower QOL than those without that, on all the domains. Also, the referred authors reported that dualdiagnosed

patients experienced a poorer QOL when compared with BD and Substance Disorder patients, both without the co-occurrence.

Then, in our sample, BD comorbidity with alcohol use disorders has been associated with discrepancies between GAF scores and those of QOL, which could be related to lack of insight in these patients. Indeed, the self-evaluation character of QOL can be at the same time the strenght and the weakness of this kind of assessment. Patients with co-occurrent BD and alcohol abuse have particularly high rates of cognitive impairment, denial and poor insight (Mitchell, 2007), making it difficult for them to adequately self-evaluate their own illness condition and associated hazards. These aspects should be taken into account when examining and dealing with this special population.

Regarding to suicide attempts, our data are in accordance with data previously referred (Chen et al., 1996) that 25-60% of bipolar patients make at least one suicide attempt during the course of their illness, as our whole sample shows a lifetime prevalence of suicide attempts of 51,1%. Concerning to our findings that there is a higher percentage of alcohol consumption in the group of lifetime suicide attempters than in the group of non-attempters, it is important to mention the trend line we found through ANOVA ( $F = 2.898$ ;  $p = 0.038$ ) in relation to number of suicide attempts. Our findings are in line with a prospective cohort study conducted in Japanese men, which indicated a statistically significant positive linear association between the daily amount of alcohol consumption and the risk of suicide (Nakaya et al., 2007); the referred study found the risk of suicide was significantly increased among heavy drinkers, defined as ( $> \text{ or } = 45,6\text{g}$  alcohol per day), as compared with that in non drinkers (Nakaya et al., 2007). Similarly, we found a significant statically difference between groups with no alcohol comorbidity and with the comorbidity, This could indicate the deleterious effect of alcohol on suicide attempts may occur with either alcohol abuse or dependence regardless the pattern of use, as it would be the substance itself the responsible for the effects on suicide attempts outcome on BD patients.

Considering the concomitant consumption of other drugs, either alone or with alcohol consumption in bipolar patients, it is worthy to say that only for the group *without alcohol or drugs* (1) there was a higher percent of *no lifetime suicide attempters* found; for the groups 2, 3, and 4 (either alcohol or drug consumption alone or alcohol and drug consumption), we found a higher percentage of lifetime suicide attempters than non-attempters. Regarding to the association between

drug use and suicide attempts, our results are partially in line with Dalton et al (Dalton et al, 2003), as they show a significant association between SUD, solely drug abuse and dependence, but no alcohol abuse and dependence) and increased risk of lifetime suicide attempts(Dalton et al, 2003), contrary to ours, in which there is shown association for both alcohol and drugs regarding to lifetime suicide attempts .

It is of relevance to mention that SUD manifests differently in people with severe mental illness, the central difference being that individuals with severe mental illness have a heightened sensitivity to the effects of psychoactive substances (Drake et al., 2000).

Regarding specifically to BD, it remains unclear whether SUDs are more prevalent in a subgroup of patients with a more severe bipolar disease process or whether SUDs themselves have a deleterious impact on bipolar disorder course. It is likely that some part of the severity in the course of patients with current or past SUD is due to both effects of the SUD itself and the severity of the co-occurring bipolar disease (Weiss et al., 2005).

A plausible hypothesis for this worsening in the BD course relies on the Allostatic Load concept (Kapczinski et al., 2008). According to this concept, psychiatric comorbidities, and specially for the scope of this paper, Substance Use disorders, would be equivalent to repeated stress with neurotoxic consequences, increasing the deleterious effects of allostasis, which in turn may worsen even more BD (Kapczinski et al., 2008). This phenomenon would engender worse BD outcomes, higher rates of suicide attempt, longer time to achieve remission, and higher risk for relapse, with each illness episode functioning itself as repeated stress, with its own impact in allostatic load. (Kapczinski et al, 2008.).

Results should be interpreted taking some limitations under consideration.

The sample size may have been relatively small, which points to the difficulty of searching treatment and recruitment of these dual-diagnosed patients.

Furthermore, we did not evaluate cognition and insight, which may have affected Quality of Life non-significant results. Finally, taking in account the cross-sectional feature of the study, the conclusions should be limited to this kind of study, namely, considering associations but not causes. This renders not possible to assume cause-effect relationships between patterns of alcohol consumption and possible impacts on BD outcomes.

Even with these limitations, the present study is relevant on that it reinforces the importance of identifying these comorbid patients as a special population, pointing to the fact that those patients should be early diagnosed and managed for AUD whatever the pattern of use (abuse or dependence), since both patterns are hazardous to BD course. Moreover, the divergent findings of functioning and Quality of life results points to the concern that these patients, maybe due to worse insight and cognition, are not able to perceive the severity of their comorbid conditions, and persist or even worsen the alcohol consumption pattern; this persistence, in turn, may contribute to the even more hazardous impact of the comorbidity on the outcomes of BD, considering the above mentioned impact of substance use on allostatic load (Kapczinski et al, 2008.).

## **BIBLIOGRAPHY**

Brown E.S., Suppes T., Adinoff B. et al. (2001). Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis? *Journal of Affective Disorders* 65, 105-115

Cassano G.B., McElroy S.L., Brady K. et al. (2000). Current issues in the management of bipolar spectrum disorders in 'special populations' *Journal of Affective Disorders* 59, s69-s79

Castaneda R. Sussman N, Westreich L. et al. (1996). A review of the effects of moderate alcohol intake on the treatment of anxiety and mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 57, 207-212.

Chen Y.W., Dilsaver S.C.(1996).Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biological Psychiatry* 39,899-899.

Dalton, E.J., Cate-Carter, T.D., Mundo, E., et al. (2003). Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disorders* 5, 58-61.

Drake R.E., Xie H., McHugo G.J. et al. (2004) Three-Year Outcomes of long-term patients with co-occurring Bipolar and Substance Use Disorders. *Biological Psychiatry* 56, 749-756.

Drake, R.E., Mueser K.T. (2000). Psychosocial Approaches to Dual Diagnosis. *Schizophrenia Bulletin* 26, 105-118.

Frye M.A., Salloum I.M. (2006). Bipolar Disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. (2006) *Bipolar Disorders* 8, 677-685.

Frye M.A., Altshuler L.L., McElroy S.L.(2003). Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 160, 883-889

Gazalle F.K., Andreatza A.C., Ceresér K.M. et al. (2005). Clinical Impact of late diagnose of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 86, 313-316

Goldstein B.I, Velvis VP, Parikh SV. (2006). The association between moderate alcohol use and illness severity in bipolar disorder: a preliminary report. *Journal of Clinical Psychiatry* 67, 102-106.

Goldstein B.I, Levitt A.J. (2008). The specific burden of comorbid anxiety disorders and of substance use disorders in bipolar disorder. *Bipolar Disorder* 10, 67-78.

Kapczinski F. et al (2008). Allostatic load in bipolar disorder: implications for physiopathology and treatment. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*.doi:10.1016/j.j.neurobiorev.2007.10.005

Lavender E., Frye M.A. McElroy S.L. et al. (2007). Alcoholism and Anxiety in bipolar illness: differential lifetime anxiety comorbidity in bipolar I women with and without alcoholism. *Journal of affective Disorders* 101, 211-217.

McElroy S.L., Altshuler L.L., Suppes T., et al..( 2001). Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 158, 420-6.

McKowen, J.W., Frye, M.A, Altshuler, L.L., et al. (2005). Patterns of alcohol consumption in bipolar patients comorbid for alcohol abuse or dependence. *Bipolar Disorders* 7, 377-381.

Mitchell, J.D., Brown ES, Rush J. (2007). Comorbid disorders in patients with bipolar disorder and concomitant substance dependence. JAD article in press.

Nakaya, N., Kikuchi, N., Shimazu, T., et al. (2006). Alcohol Consumption and suicide mortality among Japanese men: the Ohsaki Study. *Alcohol* 41, 503-510.

Pini S., de Queiroz V., Dell'Osso L. et al. (2004). Cross-sectional similarities and differences between schizophrenia, schizoaffective disorder and mania or mixed mania with mood-incongruent psychotic features. *European Journal of Psychiatry* 19, 8-14

Rossow, I., Romelsjö, A. (2006). The Extent of the 'prevention paradox' in alcohol problems as a function of population drinking patterns. *Addiction* 101, 84-90.

Sher, L. (2006). Alcoholism and suicidal behavior: a clinical overview. *Acta Psychiatr Scand* 113, 13-22 .

Simon N.M., Otto M.W, Wisniewski S.R. et al. (2004). *American Journal of Psychiatry* 161, 2222-2229.

Singh, J., Matoo, S.K., Sharan, P., et al. (2005). Quality of life and its correlates in patients with dual diagnosis of bipolar affective disorder and substance dependence. *Bipolar Disorders* 7, 187-191.

Sorock G.S., Chen L. H. Gonzalzo S.R. et al. (2006). Alcohol-drinking history and fatal injury in older adults. *Alcohol* 40, 193-199

Strakowski S.M., DelBello M., Fleck D.E.(2000). The Impact of Substance Abuse on the Course of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry* 48, 477-485

Strakowski S.M., DelBello M., Fleck D.E. et al (2005). *Archives of General Psychiatry* 62, 851-858.

Swann, A.C., Dougherty, A.M., Pazzaglia, P.J., et al. (2005). increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 162, 1680-1687.

Tsai S. M., Kuo C., Chen C. (2002). Risk Factors for Completed Suicide in Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 63, 469-476.

Turecki, G. (2005). Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviours. *J Psychiatr Neurosci* 30, 398-408.

Weiss, R.D. (2004). Treating patients with bipolar disorder and substance dependence: Lessons learned. *Journal of Substance Abuse Treatment* 27, 307-312.

Weiss, R.D., Kolodziej, M., Griffin, M.L., et al. (2004). Substance use and perceived symptom improvement among patients with bipolar disorder and substance dependence. *Journal of Affective Disorders* 79, 279-283.

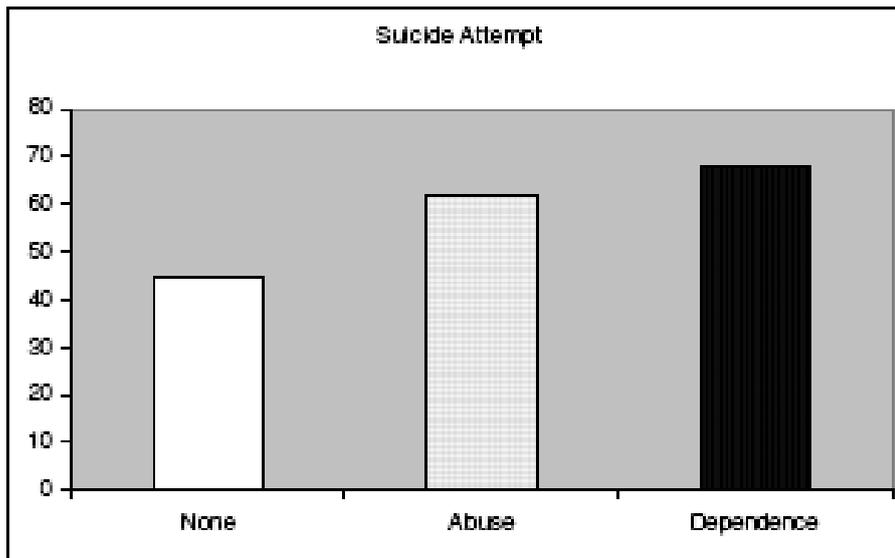
Weiss, R.D; Ostacher M.J., Otto M.W., et al. (2005). Does Recovery from Substance Use Disorder Matter in Patients with Bipolar Disorder? *Journal of Clinical Psychiatry* 66, 730-735.

Winokur G., Turvey C., Akiskal H. (1998). Alcoholism and drug abuse in three groups-Bipolar I, unipolars and their acquaintances. *Journal of Affective Disorders* 50, 81-89.

Winokur G., Coryell W., Akiskal H.S. et al. (1995). Alcoholism in manic-depressive

(bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. American Journal of Psychiatry 152, 365-372

Figure 1. Prevalence of patients with bipolar disorder and a previous suicide attempt among those with or without alcohol abuse/dependence.



**Table 1: Sociodemographic and clinical features**

Variable	No Alcohol Comorbidity (N=125)	Alcohol Abuse (N=23)	Alcohol Dependence (N=30)	P value
Sex				
Male	21,40%	34,80%	58,10%	0,001*
Age (years)				
Mean (SD)	43,85(11,92)	37,65(9,51)	42,06(9,40)	0,068**
Education (years)				
Mean (SD)	9,19(4,07)	11,82(3,89)	9,06(4,29)	0,045**
Ethnicity				
Caucasian	82,50%	91,30%	83,90%	0,575*
Age onset illness				
Mean (SD)	27,65(11,92)	19,22(7,76)	21,99(11,85)	0,003**
Length of illness				
Mean (SD)	16,33(11,47)	18,43(11,73)	19,67(10,95)	0,442**
Number of Hospitalization				
Mean (SD)	3,61(4,65)	4,61(4,95)	3,75(4,54)	0,474**
Psychosis in first episode				
	47,60%	56,50%	33,30%	0,021*
YMRS				
Mean (SD)	4,39(5,64)	5,26(5,45)	5,90(6,70)	0,486**
HAM-D				
Mean (SD)	8,77(7,21)	10,91(6,66)	12,74(7,65)	0,02**
GAF				
Mean (SD)	64,50(15,07)	52,66(7,25)	60,86(11,73)	0,02**

\* Chi-square test

\*\* ANCOVA test

**Table 2: Comorbidities: Anxiety disorders and SUD**

Variable	No Alcohol Comorbidity (N=125)	Alcohol Abuse (N=23)	Alcohol Dependence (N=30)	P value
Any Anxiety Disorder	40,50%	52,20%	58,10%	0,191*
Panic Disorder	64,00%	12,00%	24,00%	0,626*
TEPT	13,50%	21,70%	25,80%	0,201*
CCD	11,10%	13,00%	22,60%	0,242*
GAD	9,50%	17,40%	19,40%	0,235*
Fobia Social	15,90%	34,80%	16,10%	0,092*
Fobia	19,00%	17,40%	16,10%	0,924*
Any Drug Abuse/Dependence	10,30%	43,50%	45,20%	0,001*
Cocaine	4,80%	26,10%	16,10%	0,002*
THC	7,10%	34,80%	19,40%	0,001*
Stimulants	3,20%	26,10%	22,60%	0,001*
Opioids	0,80%	8,70%	9,70%	0,015*
Nicotine (cigarettes)	23,00%	40,90%	41,90%	0,044*

\* Chi-square test

\*\* ANCOVA test