

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:PSIQUIATRIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**MÚLTIPLAS COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS DE EIXO I
AO LONGO DA VIDA EM PACIENTES COM
TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR**

DANIEL CHAVES VIEIRA

ORIENTADOR

Prof. Dr. Flávio Pereira kapczinski

Porto Alegre, março, 2010

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



Dissertação de Mestrado

**MÚLTIPLAS COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS DE EIXO I
AO LONGO DA VIDA EM PACIENTES COM
TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR**

Daniel Chaves Vieira

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Pereira Kapczinski

Porto Alegre, Brasil, 2010.

V658m **Vieira, Daniel Chaves**

Múltiplas comorbidades psiquiátricas de eixo I ao longo da vida em pacientes com transtorno de humor bipolar / Daniel Chaves Vieira ; orient. Flávio Pereira Kapczinski. – 2010.

78 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Transtorno bipolar 2. Qualidade de vida 3. Comorbidade 4, Diagnóstico duplo (Psiquiatria) I. Kapczinski, Flávio Pereira II.

Título.

NLM: WM 207

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Aos meus pais...

Ele, por me transmitir a essência do que é ser professor; a paixão por ensinar.

Ela, por me transmitir o complemento necessário; a garra para chegar lá.

Agradecimentos

Ao prof. Flávio Kapczinski por, tão gentilmente, receber-me em seu excelente grupo de pesquisa. Pelos seus permanentes ensinamentos inestimáveis. Pelo agradável convívio, dentro e fora do HCPA, realizando atividades diversas, revelando que seus maiores valores não constam em seu notório currículo *lattes*.

A todos os amigos do PROTAHBI e do Laboratório de Psiquiatria Molecular, antigos e novos, pesquisadores excelentes e pessoas sensacionais, um grupo harmonioso e de sucesso. Em especial, a Pedro Magalhães, sempre sábio, tranqüilo e sorridente, cujo auxílio foi essencial para a realização deste trabalho. Também de forma especial à Keila, Márcia, Júlio e Clarissa, por todo aprendizado e excelente convívio.

Aos professores da Universidade Federal do Ceará, Fábio Gomes de Matos e Souza e Valéria Barreto Novais e Souza, pela acolhida, inspiração e incentivo que viabilizaram a realização desta vida acadêmica em Porto Alegre.

À família e aos amigos que, indiferentes à eventual distância, sempre se fizeram presentes pelo indescritível valor afetivo.

Aos pacientes que colaboraram com a pesquisa, razão maior disso tudo.

E, por fim, o mais especial: à Rebeca, minha amada esposa, companheira afetuosa e carismática, linda mulher, profissional admirável e, também um dia, mãe dos nossos futuros filhos.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	07
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	14
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	16
2.1. COMORBIDADE, MULTIMORBIDADE E MÚLTIPLAS COMORBIDADES	
2.2. TRANSTORNO BIPOLAR E COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS	
2.3. AVALIAÇÃO DO FUNCIONAMENTO E QUALIDADE DE VIDA	
3. OBJETIVOS.....	29
4. METODOLOGIA.....	30
5. ASPECTOS ÉTICOS.....	33
6. RESULTADOS.....	34
6.1. PREVALÊNCIAS	
6.2. IMPACTOS	
7. DISCUSSÃO.....	40
8. ARTIGO.....	46
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS

BD	do inglês, <i>bipolar disorder</i> – transtorno do humor bipolar
DSM-IV-TR	do inglês, <i>diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision</i> - manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, texto revisado, 4ª. Edição
GAF	do inglês, <i>Global Assessment of Functioning scale</i> – escala de funcionamento global
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HAMA	do inglês, <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i> – escala de ansiedade de Hamilton
HAMD	do inglês, <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> – escala de depressão de Hamilton
MC	do inglês, <i>Multiple Comorbidities</i> – Múltiplas comorbidades

MCNS	do inglês, <i>Multiple Comorbidity No Substance group</i> – grupo com múltiplas comorbidades, sem diagnóstico relacionado ao uso de substâncias
MCS	do inglês, <i>Multiple Comorbidity Substance group</i> – grupo com múltiplas comorbidades, com diagnóstico relacionado ao uso de substâncias
NC	do inglês, <i>No Comorbidity group</i> – grupo sem comorbidades
NIMH STEP-BD	do inglês, <i>National Institute of Mental Health Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder</i> – programa de tratamento sistemático para transtorno bipolar do Instituto Nacional de Saúde Mental
OTC	do inglês, <i>One or Two Comorbidity group</i> – grupo com uma ou duas comorbidades
OMS	Organização Mundial da Saúde
PROTAHBI	Programa de tratamento do transtorno bipolar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
QV	Qualidade de vida

SCID-I	do inglês, <i>Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders</i> - entrevista clínica estruturada para diagnóstico de transtornos psiquiátricos de eixo I do DSM-IV-R (manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, texto revisado)
TB	Transtorno bipolar
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
YMRS	do inglês, <i>Young Mania Rating Scale</i> – escala de mania de Young
WHOQOL-BREF	do inglês, <i>World Health Organization's Quality of Life Instrument-Short Version</i> – versão abreviada da escala de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os termos *múltiplas comorbidades* e *multimorbidade* são crescentes na literatura médica, trazendo e traduzindo uma nova forma de avaliar e cuidar de pacientes graves que acumulam doenças crônicas. Estudos apontam piores prognósticos para o transtorno bipolar (TB) quando associado à comorbidades específicas. Entretanto, fatores correlacionados ao número total de transtornos associados, e não a cada transtorno de forma específica, ainda não foram investigados no TB.

OBJETIVOS: A finalidade deste estudo é avaliar diferentes aspectos relacionados à presença de múltiplas comorbidades psiquiátricas de Eixo I ao longo da vida em amostra de pacientes com TB.

MÉTODO: Uma amostra de 294 pacientes bipolares foi investigada. Os diagnósticos de TB e das comorbidades psiquiátricas foram confirmados através entrevista clínica estruturada para transtornos de Eixo I (SCID-I) do DSM-IV. Um protocolo padrão do PROTAHBI foi aplicado para a obtenção de dados sócio-demográficos e variáveis clínicas. Os níveis de funcionamento, a qualidade de vida (QV), assim como, a presença de sintomas depressivos, ansiosos e maníacos foram avaliados através de instrumentos específicos validados na literatura. Múltiplas comorbidades foram consideradas presentes quando três ou mais diagnósticos psiquiátricos, adicionais ao TB, eram constatados.

LIMITAÇÕES: Comorbidades com transtornos de Eixo II e III não foram investigadas neste estudo.

RESULTADOS: A prevalência ao longo da vida para pelo menos uma comorbidade foi de 68.8% (n = 203), para duas ou três foi de 34.2% (n = 101) e para múltiplas comorbidades foi de 34.6% (n = 102). Na análise comparativa para as variáveis clínicas, diferenças correlacionadas ao número total de comorbidades foram detectadas. Um significativo impacto negativo foi verificado na avaliação do funcionamento e na QV dos pacientes com múltiplas comorbidades.

CONCLUSÕES: A presença de múltiplas comorbidades psiquiátricas de Eixo I ocorre em cerca de um terço dos pacientes bipolares e revela uma maior gravidade e complexidade ao transtorno, independentemente de quais transtornos específicos ocorram. Questões acerca de sua adequada contemplação nos critérios de classificação diagnóstica e *guidelines* de tratamento também foram suscitadas.

PALAVRAS-CHAVE: Múltiplas comorbidades, multimorbidade, comorbidade, funcionamento, qualidade de vida e transtorno bipolar.

ABSTRACT

BACKGROUND: The concepts *multiple comorbidities* and *multimorbidity* are growing in relevance in medical literature, enabling a new perspective to understand and treat patients with severe and cumulative chronic diseases. Studies report worse prognoses of bipolar disorder (BD) when associated with specific comorbidities. However, factors underlying co-occurring rather than single disorders have not been analyzed yet.

OBJECTIVES: The present study aims at assessing the impact of psychiatric multiple comorbidities with Axis I disorder on bipolar patients.

METHODS: A sample of 294 bipolar patients was examined. BD and comorbidities diagnoses were confirmed by means of Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders. A PROTAHBI standard protocol provided the access for the social-demographic data and clinical variables. Levels of functioning and quality of live as well as the presence of depressive, anxiety and manic symptoms were evaluated by means of proper instruments validated in medical literature. Multiple comorbidities were considered when three or more comorbid psychiatric diagnoses were verified.

LIMITATIONS: Axis II and III comorbidities were not considered in this investigation.

RESULTS: Lifetime prevalence of any comorbidity was 68.8% (n = 203), of one or two comorbidities was 34.2% (n = 101), and of multiples comorbidities was 34.6% (n = 102).). In the comparative analysis of clinical variables, some differences between the groups

were detected. A significant negative impact was verified when assessing functioning and quality of life of patients with multiple comorbidities.

CONCLUSIONS: The presence of Axis I psychiatric comorbidities was found in one third of the bipolar patients and revealed a more severe and complex disorder, regardless of which particular disorders may co-occur. Concerns were raised about whether current medical classification systems and practice guidelines are properly addressing this issue.

KEYWORDS: Multiple comorbidities, multimorbidity, comorbidity, functioning, quality of life and bipolar disorder.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é uma das mais complexas entidades clínicas na psiquiatria, caracteriza-se por episódios de humor recorrentes e polimórficos, oscilando sintomatologia (hipo)maníaca, depressiva e estados mistos. Trata-se de uma enfermidade crônica que afeta aproximadamente 1% da população mundial (Belmaker, 2004).

Um aspecto marcante do TB é a alta prevalência de comorbidades. A presença destas está correlacionada a quadros mais graves, com maior morbi-mortalidade (Kupfer, 2005; Laursen et al, 2007). Em especial, as comorbidades com transtornos psiquiátricos são extremamente comuns, estando presentes em 50 a 70% dos casos (Krishnan, 2005).

O papel relevante de comorbidades psiquiátricas específicas sobre o TB tem sido repetidamente demonstrado na literatura (Coryell et al., 2009; Vornik et al., 2006; Simon et al, 2004; Salloum et al., 2000). Diversos estudos revelam os impactos negativos da presença de cada comorbidade sobre o funcionamento, a qualidade de vida (QV), o prognóstico e a gravidade dos sintomas encontrados nos pacientes bipolares (Sanchez-Moreno et al., 2009; Kauer-Sant'Anna et al., 2009; Keller, 2006).

Todavia, a despeito destas importantes contribuições que a análise independente dos impactos de cada tipo de comorbidade tem sobre os pacientes com TB, nota-se que a análise conjunta de múltiplas patologias associadas, observando os impactos da

soma, ao invés de associações isoladas, é uma nova e crescente alternativa para estudar estes casos, presente em diversas áreas da medicina (Shebubakar et al., 2009; Vogeli et al., 2007; Fultz et al., 2003; Wolff et al., 2002). Assim, observa-se que termos como *multimorbidade* e *múltiplas comorbidades* também são crescentes na literatura, trazendo e traduzindo uma nova forma de compreender e tratar pacientes graves. Por exemplo, sobre a *multimorbidade cardiovascular* (coexistindo doença cardiovascular, diabetes e doença renal crônica), que foi demonstrada como um independente fator de prognóstico, Glyn cita que esta multimorbidade não é simplesmente o acúmulo de condições, mas uma importante colisão de fatores de risco promovendo um desfecho específico (Glyn, 2009).

Nesse contexto, considerando as altas prevalências de diversas comorbidades psiquiátricas que, não raro, se sobrepõem sobre os indivíduos com TB, uma nova possibilidade de melhor avaliação destes casos complexos seria a análise dos impactos cumulativos destas sucessivas comorbidades psiquiátricas ao longo da vida. Este tipo de avaliação, diante de casos em que patologias crônicas rotineiramente encontram-se associadas, ainda é escasso na psiquiatria (McElroy, 2004).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Comorbidade, multimorbidade e múltiplas comorbidades

Os termos *comorbidade*, *multimorbidade* e *múltiplas comorbidades* são crescentes na literatura médica mundial que parece, cada vez mais, enfatizar uma visão global do adoecer, atenta para patologias que se somam e interagem num mesmo indivíduo. Todavia, ainda não há uma clara padronização sobre a utilização destes termos que acabam sendo empregados de formas variadas. Carecerem de um consenso que lhes proporcione melhor definição e, principalmente, uma mais nítida distinção.

Segundo Fortin e colaboradores (2004), infelizmente, ainda existe muita confusão na literatura, onde, por exemplo, os termos *comorbidade* e *multimorbidade* comumente são utilizados de forma intercambiável (Fortin et al., 2004). A literatura científica recorrentemente as utiliza como se fossem sinônimas, sem que, entretanto, conceitualmente tenham sido concebidas para este fim.

Remontando à origem dos termos, *comorbidade* é formado pelo prefixo latino “*cum*”, que significa contigüidade, correlação, companhia, e pela palavra morbidade, originada de *morbi-* (do latim, *morbus*) que significa doença, enfermidade. Desta forma, ela é apenas utilizada para descrever a coexistência de transtornos ou doenças, e nunca de sintomas (Petribú, 2001), como, inadequadamente, por vezes é acaba sendo utilizada. O termo foi introduzido na medicina, há cerca de 40 anos, por Alvan Feinstein

(1970) com a seguinte definição: "qualquer entidade adicional distinta que existiu ou pode acontecer durante o curso clínico de um paciente que tem a doença índice em estudo" (Feinstein, 1970).

O segundo termo, *multimorbidade*, advém alguns anos após, contendo o prefixo “*multi*”, que significa muito, pluralidade. Neste sentido, etimologicamente, ele parece concebido voltado mais ao conceito de *pluralidade* de transtornos do que o termo *comorbidade* que, talvez “menos numérico”, enfatize mais a *correlação* entre enfermidades.

Neste sentido, uma tentativa de distinção foi proposta pelo grupo holandês de Akker e colaboradores (1996) que, devido à ambigüidade dos termos, sugeriram que *comorbidade* fosse utilizada com base na definição “clássica” (o que implicaria em partir de uma “doença índice”.) e *multimorbidade* seria empregada significando qualquer co-ocorrência de condições médicas em um indivíduo (Akker et al., 1996). Tal proposta, apesar de não aparecer na literatura como um padrão, além de útil, aproxima-se do sentido original das palavras, referindo *comorbidade* como uma “contigüidade, correlação ou companhia” de uma patologia sobre uma determinada “doença índice”. Já a *multimorbidade* se designaria, de forma mais plural, desprendida de uma doença-base, às diversas condições médicas (enfermidades) que portasse um indivíduo. De fato, muitos artigos, porém não todos, assim utilizam os termos, se há uma determinada patologia em foco, *comorbidade*, se não há, e são diversas, *multimorbidade*.

Outro conceito importante estabelecido por Akker e colaboradores (1996) refere-se ao curso das patologias envolvidas, reservando o termo *multimorbidade* unicamente para descrever a co-ocorrência de duas ou mais doenças de caráter *crônico*. Além

disso, também propuseram alguns qualificadores para melhor classificar o tipo de multimorbidade de acordo com as características de cada doença concomitante, isto é: simples, associada ou casual (Akker et al., 1996).

Mais recentemente, surgiu o terceiro termo: *múltiplas comorbidades*. Este incorpora a junção de parte dos dois conceitos anteriores, através da utilização de ambos prefixos (“multi” e “co”), sugerindo, portanto, uma “pluralidade de enfermidades correlacionadas”. Isto é, mantém-se o conceito original de comorbidade, partindo-se de uma “doença índice” (por exemplo, o TB), mas também, agrega-se a idéia de “plural” à quantidade de transtornos adicionais. Ainda não há um consenso quanto a um número específico de patologias para que se possam denominar como “múltiplas” as comorbidades, mas grande parte da literatura considera quando três ou mais estão presentes. Este conceito *quantitativo* é importante e ponto-chave no uso do termo *múltiplas comorbidades*, restando praticamente ausente no emprego dos termos *comorbidades* ou *multimorbidades*, uma vez que estes últimos, muitas vezes, são utilizados já a partir da presença de uma segunda enfermidade.

Outros termos que descrevam enfermidades associadas continuam surgindo na literatura atual. Em especial, compondo um quarto termo distinto sobre a questão, uma terminologia, também crescente, merece ser comentada: *múltiplas condições crônicas* (Vogeli et al., 2007). Este seria o “plural” do termo *multimorbidade*, respeitando a definição de Akker e colaboradores (1996) acerca do caráter *crônico* das patologias envolvidas, acrescentando o aspecto *quantitativo* da terminologia *múltiplas* e retirando o foco de uma eventual “doença índice” associado ao termo *comorbidade*.

De forma paralela a estas questões conceituais, impulsionado através da ampla difusão dos critérios diagnósticos estabelecidos em sistemas classificatórios globais,

como a Classificação Internacional de Doenças, o estudo das comorbidades, em geral, avançou rapidamente. Nota-se que grande parte da literatura adota o termo *comorbidade* de uma forma mais vaga, recorrentemente a definindo simplesmente como “a ocorrência conjunta de dois ou mais transtornos num mesmo indivíduo avaliado clinicamente”.

Assim, as principais reflexões que ascenderam na literatura sobre o tema discorrem acerca dos diferentes tipos de relações existentes entre as patologias envolvidas. Neste sentido, Martins e colaboradores (2004) citam diferentes interpretações possíveis diante de comorbidades:

- O transtorno A predispõe ao transtorno B ou de alguma forma causa B.
- O transtorno B predispõe ao transtorno A ou de alguma forma causa A
- A e B são influenciados por um fator subjacente C (predisponente ou causal).
- A aparente associação de A e B é um resultado casual decorrente de serem relativamente freqüentes na amostra estudada ou por outros fatores ao acaso (Martins et al., 2004).

Direcionados especificamente às comorbidades presentes na psiquiatria, Sasson e colaboradores (2003) defendem que se possa pensar em três tipos diferentes de comorbidades envolvendo transtornos mentais:

- Entre uma doença orgânica e um transtorno psiquiátrico. Por exemplo: transtorno depressivo e hipertireoidismo.
- Entre patologias relacionadas; transtorno depressivo e transtornos de ansiedade, citados como exemplo.

- Entre transtornos indiretamente relacionados, como depressão psicótica e abuso de substâncias (Sasson et al., 2003).

Apesar de trazer conceitos interessantes, esta proposta parece não ressoar em acordo com a crescente literatura de bases biológicas comuns entre transtornos mentais e enfermidades “orgânicas”, talvez ainda trazendo implicitamente a antiga dicotomia entre transtornos psíquicos e orgânicos. Interfaces e vias comuns entre patologias psiquiátricas e diversas doenças de outras áreas médicas parecem mais que prováveis (Kapczinski et al., 2008).

Nesse sentido, de forma mais ampla e incorporando estas possibilidades de vias comuns entre as patologias, Freeman e colaboradores (2002) propõem três diferentes formas de pensar a associação existente, ou não, entre comorbidades psiquiátricas:

- As comorbidades representam entidades distintas que se sobrepõem ao acaso considerando a alta prevalência dessas duas condições.
- As doenças co-ocorrem porque, apesar de distintas, sua fisiopatologia se sobrepõe em parte.
- A associação deve-se ao fato de terem a mesma fisiopatologia fundamental da desregulação do afeto, sendo diferentes manifestações da mesma anormalidade subjacente (Freeman et al., 2002).

Tal proposta, apesar de concebida para o estudo de comorbidades psiquiátricas, pode ser adaptada para englobar a avaliação de patologias associadas na medicina como um todo, incluindo comorbidades freqüentes como entre certas enfermidades psiquiátricas e algumas doenças cardiovasculares (Newcomer, 2006). A adaptação

também deve contemplar o importante papel de diferentes tipos de desdobramentos de uma determinada patologia sobre a gênese ou agravamento de outra, como observado nas doenças cardiovasculares através de, por exemplo, um estilo de vida sedentário na depressão melancólica ou mesmo o favorecimento de uma síndrome metabólica diante da necessidade de uso de antipsicóticos atípicos (Mackin et al., 2007) no tratamento do TB. Desta forma, uma possibilidade de adaptação seria:

- As patologias representam entidades distintas que se sobrepõem ao acaso considerando a alta prevalência dessas duas condições.
- As enfermidades co-ocorrem porque, apesar de distintas, sua fisiopatologia se sobrepõe em parte ou existem conseqüências de um adoecer (estilo de vida ou efeitos adversos dos tratamentos) sobre a gênese ou agravamento de uma comorbidade.
- A associação deve-se ao fato de terem a mesma fisiopatologia fundamental, sendo diferentes manifestações da mesma anormalidade subjacente que se apresenta de modo polimórfico, satisfazendo critérios diagnósticos para duas enfermidades diferentes.

Nota-se que estes conceitos teóricos se tornam cada vez mais relevantes nos estudos de comorbidades, pois implicam em permanentes reflexões científicas sobre as bases fisiopatológicas das doenças envolvidas, seus respectivos critérios diagnósticos e, sobretudo, podem sinalizar melhores e específicas estratégias de tratamento para estes, extremamente comuns, casos de comorbidades.

2.2. Transtorno de humor bipolar e comorbidades psiquiátricas

Dados da literatura sugerem que as comorbidades psiquiátricas no TB ocorrem mais como regra do que como exceção (Sasson et al., 2003). Além disso, autores defendem que, de modo especial, a bipolaridade, por apresentar elevada prevalência de transtornos associados, poderia inclusive ser considerada como um “marcador de comorbidade”, e múltiplas comorbidades, ocorrendo em um paciente jovem, por sua vez, poderiam ser consideradas como um “marcador de bipolaridade” (McElroy, 2004).

Nesse contexto, dados dos 500 primeiros participantes bipolares do *National Institute of Mental Health Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (NIMH STEP-BD), indicam que o simples fato de apresentar uma comorbidade parece estar associado com o risco de desenvolver uma outra (Simon et al., 2004).

As comorbidades psiquiátricas no TB demonstram especial relevância, pois, não somente estão associadas com piores prognósticos, mas também podem representar verdadeiros desafios para o tratamento em psiquiatria (Sasson et al., 2003). Segundo Krishnan e colaboradores, tais comorbidades, muito comumente, estão associadas com o início mais precoce dos episódios de humor, evolução mais grave para o transtorno, maiores dificuldades de adesão ao tratamento e piores desfechos relativos a complicações clínicas, inclusive com maior risco de suicídio (Krishnan et al., 2005).

De modo particular, comorbidades de Eixo I (segundo a proposta de diagnóstico multiaxial do DSM-IV-TR) estiveram correlacionadas com maior gravidade dos episódios de humor, início precoce dos sintomas, ciclagem rápida, assim como, maior incidência de abuso de substâncias em parentes de primeiro grau (McElroy et al., 2001). Além disso, a coexistência de outro transtorno de Eixo I junto ao TB é considerada como um

complicador para o preciso diagnóstico psiquiátrico, bem como, para a realização de um tratamento eficiente (Krishnan et al., 2005).

A maioria dos estudos descreve os transtornos de ansiedade e os transtornos relacionados ao uso de substâncias como as mais prevalentes comorbidades psiquiátricas de Eixo I presentes nos pacientes bipolares (Bauer et al., 2005; Sasson et al., 2003; McElroy et al., 2001).

Encontrados em cerca de 40% dos indivíduos com TB (McElroy et al., 2001), os transtornos de ansiedade, inclusive aqueles presentes nas fases de eutimia, estão correlacionados com uma pior evolução (Otto et al., 2006). A comorbidade ansiosa também foi associada com menores escores em todos os domínios da avaliação da QV. Seu impacto negativo sobre o domínio psicossocial da avaliação da QV permaneceu mesmo após a adição do nível de depressão como fator de confusão no modelo estatístico (Kauer-Sant'Anna et al., 2007). A comorbidade com transtorno de ansiedade também esteve associada com abuso e dependência de álcool ao longo da vida, ciclagem rápida, sintomas psicóticos ao longo da vida, número de tentativas de suicídio e baixos escores na escala de Avaliação Global de Funcionamento (Global Assessment of Functioning – GAF) (Kauer-Sant'Anna et al., 2007).

Comorbidades com transtornos relacionados ao uso de substâncias, além de consideravelmente freqüentes, pioram o prognóstico do TB de forma significativa (Salloum et al., 2000). Dados estimam a presença desta comorbidade ao longo da vida em bipolares entre 6 a 69% para abuso de álcool, com preponderância de pelo menos 30% para a maioria dos estudos, e entre 14 a 60% para abuso de drogas (Cassidy et al., 2001).

De um modo geral, observa-se que os diversos estudos consolidam o fato de que as comorbidades psiquiátricas, com frequência, acompanham o TB e, não raro, em multiplicidade. Além disso, piores prognósticos são descritos correlacionados à presença de comorbidades específicas. Entretanto, análises, pautadas no número total de comorbidades, enfatizando aqueles que as agregam de forma múltipla, ainda não foram investigadas.

2.3. Avaliação do funcionamento e da qualidade de vida

A avaliação do funcionamento e da QV, além de crescentes em toda literatura médica, apresentam especial valor em enfermidades crônicas cujos impactos não necessariamente aparecem de forma evidente em simples escalas de sintomas. Além disso, considerando que, em suma, o objetivo final de todo tratamento é a recuperação funcional e a melhora na QV, a mensuração destes desfechos trazem grande valor clínico e prognóstico para os casos em estudo. Neste sentido, para o TB, patologia de curso crônico com sintomas de natureza oscilante, a avaliação dos níveis de funcionamento e da QV são medidas importantes que permitem melhor compreensão do transtorno e de seus impactos sobre os pacientes acometidos.

Funcionamento

No passado, provavelmente ainda pautado na diferenciação Kraepeliniana entre Psicose Maníaco-Depressiva (semelhante ao atual TB) e a chamada *dementia praecox* (semelhante a atual esquizofrenia), o TB foi, durante muitos anos, reportado como uma patologia sem maiores prejuízos funcionais nos intervalos entre os episódios de humor (Zarate et al., 2000; Martinez-Arán et al., 2007). Entretanto, tal visão infelizmente não condiz com os sucessivos estudos do tema, principalmente nas duas últimas décadas. Graves prejuízos progressivos sobre o funcionamento de pacientes bipolares têm sido descritos em estudos de seguimento (Tohen et al., 2003; Goldberg et al., 2010).

Atualmente, há evidências crescentes da existência de um deterioro progressivo no curso de grande parte dos pacientes com TB (Strakowski et al., 2002; Kapczinski et al., 2008). Observam-se prejuízos tanto no funcionamento psicossocial como nas funções executivas em longo prazo, de forma bem além do que nos episódios de doença, permanecendo inclusive nos períodos de eutimia (Martinez-Arán et al., 2004; Martinez-Arán et al., 2007).

Dentre os diversos instrumentos de avaliação de funcionamento concebidos, a *escala* de incapacidade de *Sheehan* tem sido largamente utilizada na pesquisas com paciente bipolares, com validação específica para este transtorno (Arbuckle et al., 2009). Foi desenvolvida para auxiliar na correlação entre a gravidade dos sintomas psiquiátricos e a incapacidade, avaliando a perda funcional, em uma escala com 10 pontos, de 3 esferas de atividades cotidianas. Outro instrumento amplamente utilizado é a *escala de Avaliação Global do Funcionamento (GAF) (American Psychiatric Association, 2000)*. De aplicação fácil e rápida, o clínico administra uma pontuação (entre 00 – 100), de acordo com sua percepção do quadro clínico e do funcionamento do paciente. Alguns autores, entretanto, referem como uma limitação deste instrumento a impossibilidade de avaliar de forma dissociada a melhora ou piora clínica da avaliação funcional, além disso, seus resultados isolados não fornecem dados específicos sobre quais as áreas do funcionamento estão deficientes (Martinez-Arán et al., 2007).

Qualidade de vida

A expressão QV surgiu nos Estados Unidos em 1964 trazendo um novo paradigma de valor a ser mensurado. Inicialmente, teve preponderante repercussão no âmbito das ciências sociais, advindo à literatura médica somente anos após, com o intuito de valorizar parâmetros mais amplos do que apenas o controle de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da expectativa de vida.

Atualmente, a QV é uma medida de desfecho largamente empregada na medicina, em especial na avaliação de doenças crônicas. Representa um conceito subjetivo, com uma perspectiva multidimensional, até incluindo, mas não se limitando, às condições de saúde.

Desta forma, diversos instrumentos foram propostos na tentativa de mensurar de forma quantitativa este parâmetro essencialmente qualitativo e subjetivo. Assim, na busca de um instrumento que avaliasse a QV dentro de uma perspectiva internacional, a Organização Mundial de Saúde (OMS), através de um grande projeto multicêntrico em 15 países, elaborou o *World Health Organization Quality of Life assessment* (WHOQOL-100) com a pesquisa de 24 facetas relativas à QV em 100 diferentes itens (Power et al., 1999). O desenvolvimento destes elementos conduziu a definição de QV como "a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações" (The WHOQOL group, 1994).

Posteriormente, diante da necessidade de instrumentos curtos que demandem pouco tempo para seu preenchimento, mas com características psicométricas satisfatórias, o grupo de QV da OMS desenvolveu uma versão abreviada do *WHOQOL-100*, o *World Health Organization's Quality of Life Instrument-Short Version (WHOQOL-BREF)* (The WHOQOL group, 1998). Este instrumento consta apenas de 26 questões, sendo duas questões gerais e as demais 24 representam cada uma das 24 facetas que compõe o instrumento original. Assim, diferente do *WHOQOL-100* em que cada uma das 24 facetas é avaliada a partir de 4 questões, no *WHOQOL-BREF* apenas uma questão avalia cada uma das 24 facetas. O *WHOQOL-BREF* é composto por 4 domínios a serem avaliados: *Físico, Psicológico, Relações Sociais e Meio-ambiente*.

O instrumento WHOQOL-BREF tem sido frequentemente utilizado na avaliação da QV em transtornos mentais, com diversos estudos em pacientes com TB (Brissos et al., 2008). Uma questão relevante, específica do TB, é o papel dos episódios de humor sobre a pesquisa de QV. Neste sentido, observa-se que a presença de estados depressivos repercute de modo negativo sobre a QV, enquanto a presença de sintomas maníacos, por falta de crítica inerente ao quadro, pode influenciar a percepção do paciente, ocasionando uma falsa avaliação positiva acerca da QV (Gazalle et al., 2007).

3. OBJETIVOS

Objetivo geral

- Analisar aspectos relacionados à presença de múltiplas comorbidades psiquiátricas de Eixo I ao longo da vida em pacientes com TB.

Objetivos específicos

- Determinar a prevalência de comorbidades psiquiátricas de Eixo I em uma amostra de pacientes bipolares.

- Determinar e comparar as variáveis clínicas, os níveis de funcionamento e a QV dos diferentes grupos, de acordo número de comorbidades presentes.

4. METODOLOGIA

MATERIAL E MÉTODOS

População:

A amostra é composta por sucessivos pacientes bipolares que adentraram no Programa de Tratamento do Transtorno Bipolar (PROTAHBI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o período de 2003 a 2008.

Delineamento:

Estudo transversal.

Descrição do estudo:

Os diagnósticos de TB e das comorbidades psiquiátricas foram confirmados através Entrevista Clínica Estruturada para transtornos de Eixo I (SCID-I) do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 2000). Os critérios de inclusão foram abertos, permitindo que todos os pacientes atendidos no PROTAHBI pudessem participar do estudo.

Um protocolo padrão do PROTAHBI foi aplicado para a obtenção de dados sócio-demográficos e variáveis clínicas, como o número de internações, tentativas de suicídio ou medicações em uso. Sintomas de ansiedade foram avaliados através da *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAMA) (Shear et al., 2001). A *Young Mania Rating*

Scale (YMRS) (Young et al., 1978) foi utilizada para pesquisar sintomas (hipo)maníacos e a *Hamilton Depression Rating Scale- 17 items* (HAMD) (Hamilton, 1960) para sintomas depressivos. Através da WHOQOL-BREF (The Whoqol Group, 1998), os domínios da QV foram avaliados. O funcionamento foi mensurado através de dois instrumentos: escala de incapacidade de *Sheehan* (Arbuckle et al., 2009) e GAF (American Psychiatric Association, 2000).

Múltiplas comorbidades psiquiátricas foram consideradas presentes quando três ou mais diagnósticos psiquiátricos de Eixo I ao longo da vida eram constatados através da SCID-I, além do diagnóstico de TB.

Devido ao reconhecido papel agravante, exógeno, do uso de substâncias sobre a evolução do TB (Kilbourne et al., 2009; Cardoso et al., 2008), minimizando um possível viés de que os pacientes com múltiplas comorbidades seriam mais graves por apresentarem em sua maioria, dentre suas comorbidades, um diagnóstico relacionado ao uso de substâncias, este estudo optou por avaliar de forma separada os pacientes com múltiplas comorbidades, dividindo-os em diferentes grupos, de acordo com a presença ou ausência de transtorno relacionado ao uso de substâncias.

Desta forma, para a análise comparativa, a amostra foi dividida em quatro diferentes grupos, sendo: o primeiro composto por pacientes sem nenhuma comorbidade psiquiátrica de Eixo I ao longo da vida, denominado NC (do inglês, *No Comorbidity*); o segundo, por aqueles com uma ou duas comorbidades, denominado OTC (do inglês, *One or Two Comorbidities*); o terceiro, pelos pacientes com três ou mais comorbidades, mas sem diagnósticos relacionados ao uso de substâncias,

denominado MCNS (do inglês, *Multiple Comorbidities No Substance use*); o quarto, por aqueles com três ou mais comorbidades, incluindo a presença de pelo menos um transtorno relacionado ao uso de substância, denominado MCS (do inglês, *Multiple Comorbidities with Substance use*).

Análise Estatística

Para a análise das associações entre as variáveis categóricas, o teste do qui-quadrado foi utilizado. A análise da variância (ANOVA) a um critério de classificação com teste de *Tukey* foi empregada para avaliar as diferenças entre os grupos. Para o modelo de regressão linear, foram utilizados os principais componentes da análise para construir uma variável relacionada ao funcionamento, com os três domínios da escala de Sheehan e a GAF. O mesmo procedimento foi aplicado para a QV com os quatro domínios da WHOQOL-BREF. Possíveis fatores de confusão relacionados ao funcionamento e a QV foram contemplados no modelo de regressão linear, incluindo: sexo, idade, episódio de humor atual (depressivo, maníaco ou misto).

5. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi realizado em consonância com as “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos”, aprovadas pelo Conselho Nacional de Saúde, resolução número 196, de 1996, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

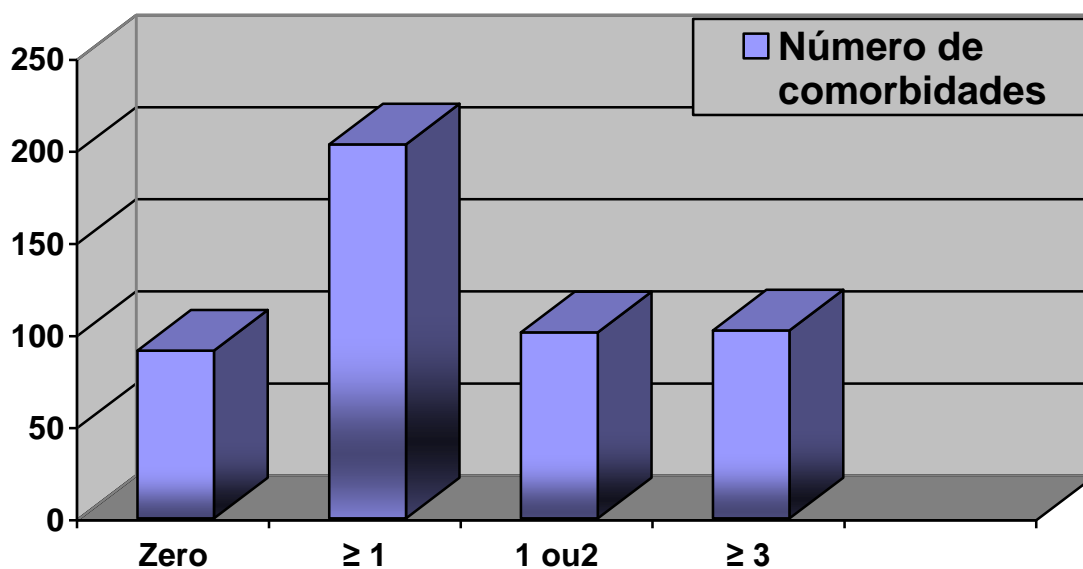
Foi obtido termo de “consentimento livre e esclarecido” elaborado pela equipe de pesquisa, previamente à inclusão do paciente no estudo. Foi assegurada a ausência de vinculação da concordância em participar do estudo com a continuidade do atendimento no PROTAHBI.

6. RESULTADOS

6.1 Prevalências

Entre os 294 pacientes bipolares avaliados neste estudo (ver Figura 1), somente 31% (n= 91) não apresentaram comorbidades psiquiátricas de Eixo I ao longo da vida, 68.8% (n = 203) preencheram critério para ao menos uma comorbidade, um ou dois diagnósticos adicionais ao TB foram encontrados em 34.2% (n = 101) dos participantes e a presença de múltiplas comorbidades (≥ 3) esteve presente em cerca de um terço dos casos, 34.6% (n = 102), sendo 11.2% (n = 33) sem diagnóstico relacionado com uso de substâncias (grupo MCNS) e 23.4% (n = 69) com este diagnóstico presente ao longo da vida (grupo MCS).

Figura 1. Número de comorbidades psiquiátricas de Eixo I ao longo da vida em pacientes bipolares.



6.2 Impactos

Na análise comparativa para as variáveis clínicas, diferenças significativas entre os grupos foram detectadas. Um histórico positivo de tentativa de suicídio ao longo da vida foi observado de forma crescente à medida que o número de comorbidades aumentava, sendo reportado em 31% (n = 26) no grupo NC; em 46% (n = 45) no grupo OTC; em 60% (n = 19) no grupo MCNS; e em 69% (n = 46) do grupo MCS. O número de tentativas de suicídio também aumentou significativamente quando alguma comorbidade se fez presente e apresentou uma elevação ainda maior no grupo MCS ($p < 0.001$). Observa-se também que os sintomas de humor surgem de forma mais precoce nos componentes do grupo MCS, uma vez que a idade média em que os pacientes apresentaram o seu primeiro episódio de humor foi menor este grupo (20.0 ± 10.8 $p < 0.001$) (Tabela 1).

Tabela 1. Dados sócio-demográficos e variáveis clínicas em pacientes bipolares distribuídos em diferentes grupos de acordo com suas comorbidades.

Característica	Sem comorbidade (NC)	Uma ou duas comorbidades (OTC)	Múltiplas comorbidades sem uso de substâncias (MCNS)	Múltiplas comorbidades incluindo uso de substâncias (MCS)
Idade	41.2 ± 12.7	42.2 ± 11.7	43.7 ± 12.4	38.8 ± 10.8
Anos de educação	8.8 ± 3.8	9.3 ± 4.0	8.9 ± 4.0	10.3 ± 4.1
Sexo feminino	69.2%	59.4%	90.9%	68.1%
União estável	33%	45%	31%	32%
Idade do 1º episódio §*	27.2 ± 11.2	27.4 ± 11.7	28.1 ± 11.1	20.0 ± 10.8
História de tentativa de suicídio	31%	46%	60%	69%
Número de tentativas de suicídio §	0.5 ± 1.1	1.2 ± 1.9	1.3 ± 1.6	2.0 ± 2.4
TB tipo I	92%	90%	88%	90%
Ciclagem rápida	06%	25%	33%	39%
Número de medicações em uso	2.6 ± 1.4	2.7 ± 1.4	2.8 ± 1.2	3.0 ± 1.2
Número de internações	3.9 ± 5.9	3.2 ± 3.7	3.6 ± 6.1	4.4 ± 5.4
Idade da 1ª internação	31.3 ± 12.5	32.3 ± 11.5	33.5 ± 11.8	27.9 ± 11.4
Anos de doença bipolar	14.4 ± 10.5	14.4 ± 11.7	15.4 ± 11.2	18.4 ± 10.9
Episódio depressivo atual	17.6%	31.7%	63.6%	55.1%
Episódio maníaco atual	47.3%	28.7%	18.2%	14.7%
HAMD §***	6.3 ± 5.8	9.0 ± 7.4	13.1 ± 8.1	13.5 ± 8.2
HAMA §***&	6.8 ± 6.3	10.8 ± 7.7	18.5 ± 9.6	14.7 ± 9.2
YMRS §***&	15.8 ± 15.5	10.3 ± 12.8	4.8 ± 7.9	7.2 ± 8.6

Resultados em médias (± desvio padrão)

& p<0.05 para diferença do grupo NC para o grupo OTC (teste qui-quadrado ou ANOVA)

* p<0.05 para diferença do grupo MCS para os outros grupos (teste qui-quadrado ou ANOVA)

** p<0.05 para diferença dos grupos MCS e MCNS para o grupo NC (teste qui-quadrado ou ANOVA)

*** p<0.05 para diferença dos grupos MCS e MCNS para os grupos NC e OTC (teste qui-quadrado ou ANOVA)

§ p<0.05 para diferença linear (do grupo NC para o grupo OTC para o grupo MCNS para o grupo MCS) entre os grupos (teste qui-quadrado).

As avaliações dos diferentes aspectos do funcionamento, assim como, da QV revelaram impactos negativos significativos relacionados à presença de múltiplas comorbidades, observáveis tanto no grupo MCNS quanto no grupo MCS (Tabela 2).

Tabela 2. Funcionamento e qualidade de vida em pacientes bipolares distribuídos em diferentes grupos de acordo com suas comorbidades.

Característica	Sem comorbidade (NC)	Uma ou duas comorbidades (OTC)	Múltiplas comorbidades sem uso de substâncias (MCNS)	Múltiplas comorbidades incluindo uso de substâncias (MCS)
Incapacidade no domínio Trabalho §**	3.6 ± 3.6	4.7 ± 3.7	6.4 ± 3.5	6.3 ± 3.4
Incapacidade no domínio Social §***	3.7 ± 3.6	4.7 ± 3.7	7.0 ± 3.1	6.7 ± 3.2
Incapacidade no domínio Doméstico	3.1 ± 3.4	4.3 ± 3.7	5.0 ± 3.1	4.6 ± 3.3
GAF	53.0 ± 18.9	57.2 ± 19.8	58.0 ± 13.2	56.3 ± 13.2
Qualidade de vida Física **##	59.1 ± 17.7	57.0 ± 14.6	44.6 ± 12.5	51.0 ± 13.7
Qualidade de vida Psicológica ***	59.3 ± 16.4	53.0 ± 16.8	42.1 ± 16.6	43.8 ± 14.1
Qualidade de vida Relações sociais *	58.7 ± 21.6	58.4 ± 22.5	46.1 ± 22.0	42.8 ± 23.0
Qualidade de vida Meio-ambiente #	55.9 ± 17.2	57.5 ± 16.1	50.9 ± 12.2	49.8 ± 12.7

Resultados em médias (± desvio padrão)

* p<0.05 para diferença do grupo MCS para os grupos NC e OTC (chi-square test or ANOVA)

** p<0.05 para diferença dos grupos MCS e MCNS para o grupo NC (teste qui-quadrado ou ANOVA)

*** p<0.05 para diferença dos grupos MCS e MCNS para os grupos NC e OTC (teste qui-quadrado ou ANOVA)

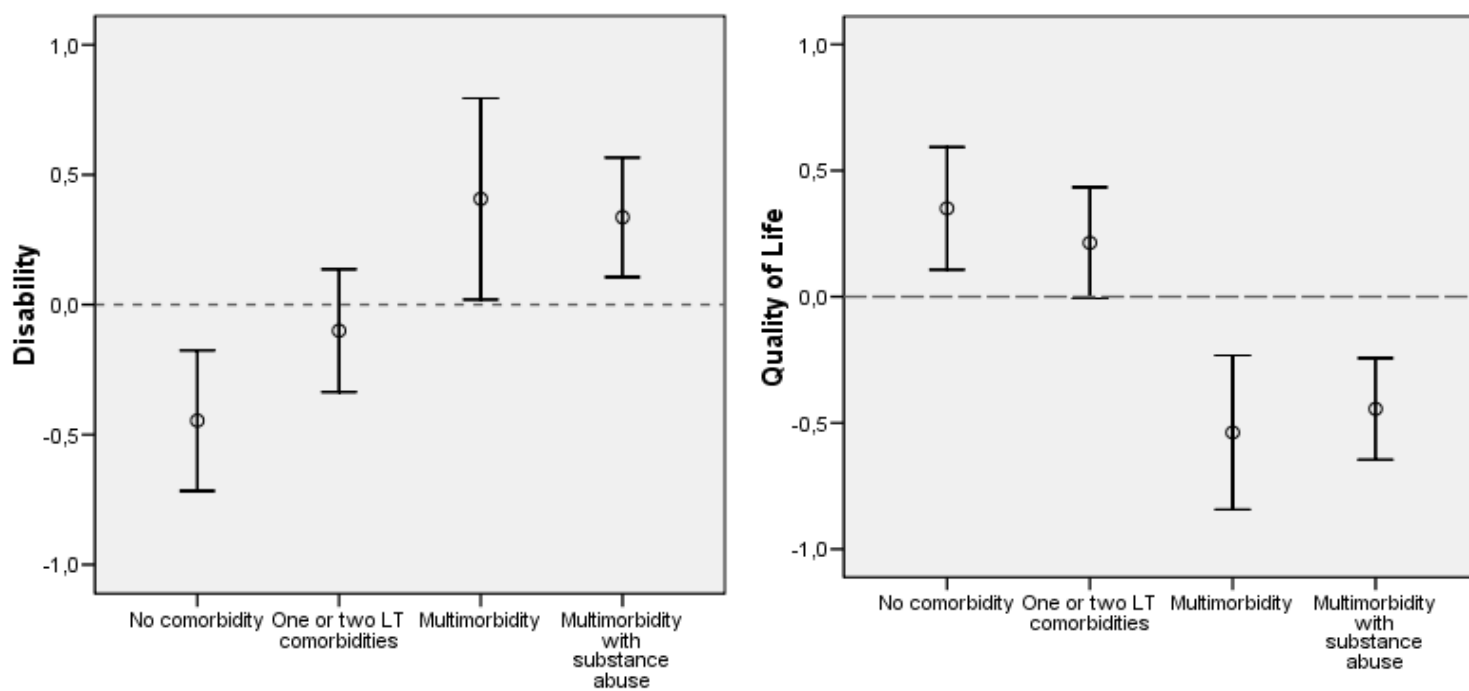
p<0.05 para diferença do grupo MCS para o grupo OTC (chi-square test or ANOVA)

p<0.05 para diferença do grupo MCNS para o grupo OTC (chi-square test or ANOVA)

§ p<0.05 para diferença linear (do grupo NC para o grupo OTC para o grupo MCNS para o grupo MCS) entre os grupos (teste qui-quadrado).

A análise bivariada (Figura 2) indica uma significativa correlação entre as variáveis para a QV, funcionamento e os grupos com comorbidades. No modelo de regressão linear, predisseram funcionamento a presença de um episódio depressivo atual ($c=0.66$, S.E. 0.14, $p<0.001$), episódio maníaco atual ($c=0.44$, S.E. 0.19, $p=0.021$), o grupo MCNS ($c=0.56$, S.E. 0.22, $p=0.013$) e o grupo MCS ($c=0.61$, S.E. 0.19, $p=0.001$). Quatro preditores de pior QV foram observados no modelo: episódio depressivo atual ($c=0.66$, S.E. 0.13, $p<0.001$), sexo feminino ($c=0.31$, S.E. 0.13, $p=0.018$), o grupo MCNS ($c=0.42$, S.E. 0.21, $p=0.044$), e o grupo MCS ($c=0.52$, S.E. 0.17, $p<0.001$).

Figura 2. Incapacidade e qualidade de vida para os diferentes grupos de pacientes bipolares de acordo com suas comorbidades.



7. DISCUSSÃO

Em acordo com dados da literatura médica atual, altas prevalências (68.8%) de comorbidades com transtornos psiquiátricos de Eixo I foram constatadas, confirmando ocorrerem, de fato, mais como uma regra do que como uma exceção no TB. Relevante também é alta prevalência de múltiplas comorbidades, observando-se a presença de três ou mais transtornos em cerca de um terço (34.6%) dos pacientes. Nota-se que, de modo semelhante, em estudo da *Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network* com 288 portadores de TB, 187 pacientes (65%) também preencheram critério para pelo menos uma comorbidade de Eixo I do DSM-IV ao longo da vida, enquanto 42% apresentaram dois ou mais transtornos e 24% tiveram três ou mais diagnósticos confirmados (McElroy et al., 2001). Em outro estudo, ao menos um transtorno adicional de Eixo I foi encontrado em 57% dos pacientes com TB avaliados (Mantere et al., 2006). Dados de um estudo transversal com pacientes bipolares internados, 57.3% destes apresentavam ao menos uma comorbidade concomitante e 9.1% sofriam com três ou mais transtornos psiquiátricos no momento da admissão hospitalar (Bauer et al., 2005).

Neste sentido, uma primeira reflexão que surge desta interface entre o TB e a alta prevalência de múltiplas comorbidades contempla os próprios *guidelines* de tratamento para o TB. Os achados demonstram que o TB caracteriza-se, entre outras coisas, por costumeiramente agregar comorbidades e que estas, comumente, são múltiplas. Esta visão do TB, apesar de referendada por este e diversos outros estudos, parece evidente do ponto de vista epidemiológico, mas talvez ainda não tão nítida em boa parte dos ensaios clínicos e nos próprios *guidelines* de tratamento (Singh et al.,

2006; Simon et al., 2004). Estes últimos, segundo Audet e colaboradores (1990) deveriam ser diretrizes para embasar a prática clínica, respondendo ao dilema de combinar qualidade com eficiência, atendendo as necessidades de um tratamento baseado em evidência para os pacientes (Audet et al., 1990). Neste sentido, entende-se que os *guidelines* foram concebidos justamente para ajudar ao médico quando este necessita tomar uma decisão clínica (Guyatt, 2000). Além disso, deve-se considerar que uma parte significativa da composição dos *guidelines*, que são baseados em uma análise detalhada da literatura relevante sobre determinado assunto, contém os resultados dos ensaios clínicos controlados, amplamente aceitos como critério-padrão para estudos clínicos (Rothwell et al., 2005). Neste contexto, Fortin e colaboradores (2006) questionam justamente se os ensaios clínicos controlados, em geral, seriam válidos para pacientes com múltiplas comorbidades, uma vez que, não raro, estes são excluídos dos mesmos. O mesmo autor também critica que, em muitos ensaios clínicos, quando os pacientes com comorbidades são incluídos, as mesmas não são adequadamente relatadas (Fortin et al., 2006). Desta forma, pode-se inferir que, possivelmente, muitos *guidelines*, construídos a partir de ensaios clínicos que excluíram portadores de múltiplas comorbidades ou não avaliaram a exata dimensão dos casos incluídos, possam não servir para embasar a melhor prática clínica para todos os casos, principalmente para aqueles mais complexos, envolvendo múltiplas comorbidades. Segundo Singh e colaboradores (2006), estas situações podem gerar dilemas diagnósticos e desafios terapêuticos, pois consideram que os tratamentos de primeira linha para o TB podem não ser suficientemente efetivos. Ainda acrescenta que a literatura provê pouca ajuda para o clínico em como diagnosticar e tratar estas comorbidades (Singh et al., 2006; Rothwell et al., 2005). Desta forma, autores sugerem

que os próximos *guidelines* de tratamento para o TB incorporem, considerando as altas prevalências, algoritmos específicos para ajudar os clínicos neste difícil manejo dos casos de TB com comorbidades (Simon, 2004).

Também é relevante observar que discussões relativas a confusões e sobreposições diagnósticas em pacientes com TB parecem ainda estarem longe de um fim, restando comumente presentes em artigos da área e em recorrentes debates nos congressos de psiquiatria. Neste sentido, Krishnan comenta que a sobreposição de sintomas no DSM-IV pode esconder a definição e o reconhecimento das verdadeiras comorbidades (Krishnan, 2005). Além disso, deve-se considerar que o TB, em especial, apresenta uma grande diversidade de manifestações psicopatológicas, com sintomas oscilantes que podem se sobrepor aos critérios que embasam o diagnóstico de diversos outros transtornos, de forma a dificultar inclusive o seu próprio reconhecimento (Gentil, 2008). Confusões diagnósticas, com certa frequência, podem ocorrer com outros transtornos de humor, personalidade borderline e transtornos relacionados ao uso de substâncias (Young, 2009).

Assim, um aspecto que suscita questionamento é se os atuais critérios diagnósticos são realmente satisfatórios nestes casos complexos e se, portanto, estes pacientes com múltiplas comorbidades, efetivamente, apresentam tantos diagnósticos adicionais ou, como hipótese alternativa, se, em verdade, apresentariam uma doença com uma psicopatologia grave e complexa cujos sintomas acabariam por se sobrepor sobre os critérios de outros transtornos das classificações diagnósticas atuais. Seriam, portanto, as múltiplas comorbidades psiquiátricas um fato genuíno ou apenas um artefato dos atuais critérios diagnósticos? Esta parece ser uma questão importante e

pertinente, porém excessivamente complexa para tentar ser totalmente respondida neste trabalho.

Além disso, observa-se que não são apenas os números, através de altas prevalências de comorbidades, que chamam a atenção, mas também os impactos gerados naqueles bipolares que, não raro, agrupam ao longo da vida múltiplas comorbidades associadas. Neste sentido, em uma revisão sistemática sobre multimorbidade e QV em redes primárias de atenção à saúde, todos os estudos chegaram à mesma conclusão: há uma relação inversa entre o número de condições médicas e a QV (Fortin et al., 2004). A mesma revisão ainda aponta que a presença de multimorbidade pode comumente ocasionar prejuízos na dimensão física da QV (Fortin et al., 2004), e outros dados da literatura também sugerem que tanto a dimensão psicológica quanto a dimensão social podem ser afetadas quando um paciente apresenta quatro ou mais diagnósticos (Grimby et al., 1997). Além disso, Yatham e colaboradores salientam que a avaliação da QV em pesquisas clínicas tem sido considerada uma medida útil do próprio funcionamento, demonstrando sua recuperação ou prejuízos existentes (Yatham et al., 2004). De fato, este estudo constata que há prejuízos, tanto no funcionamento como na QV, para aqueles com comorbidades quando comparados àqueles sem comorbidades e, além disso, estes prejuízos se tornam especialmente evidentes quando múltiplos transtornos ocorrem, não importando quais transtornos específicos estejam presentes.

Muitos mecanismos podem estar envolvidos para que tantos indivíduos com TB apresentem múltiplas comorbidades com tamanho impacto negativo. O fato de que se trate de doenças crônicas, como habitualmente são os transtornos psiquiátricos de Eixo I, longos anos vividos sob a influência de sintomas não adequadamente controlados,

uma possível predisposição genética de um berço familiar também possivelmente doente, eventuais traumas na infância e na vida adulta, possíveis erros diagnósticos até conseguirem o correto reconhecimento de suas patologias, assim como, as próprias dificuldades clínicas inerentes ao difícil manejo de sintomas tão complexos e polimórficos, todos estes, somando-se interativamente, são apenas alguns dos possíveis mecanismos em questão.

Diante destas complexidades de mecanismos potencialmente envolvidos e discussões classificatórias previamente referidas, é possível se pensar que a análise multifacetada de diagnósticos psiquiátricos adicionais, de forma independente, apesar de extremamente válida em diversos aspectos, pode, às vezes, não traduzir a exata sensação do clínico ao atender um paciente com múltiplas comorbidades. Por exemplo, ao invés de atender um paciente bipolar que, “fortuitamente”, apresente cinco comorbidades - transtorno de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, personalidade borderline, dependência de álcool e cocaína - é possível que o clínico possa compreender (e talvez até tratar) melhor este indivíduo através da lente de um *transtorno mental grave* ou de um *transtorno bipolar grave* (Laursen et al., 2009; Tidemalm et al., 2008; Carlson et al., 2007; Melamed et al., 2003). Deste modo, compreende-se que a presença das múltiplas comorbidades não se daria simplesmente “ao acaso”, mas, provavelmente, ocorreria como uma manifestação adicional e polimórfica de um quadro mental grave.

De forma paralela, tomam corpo na literatura científica os modelos de estadiamento dos transtornos mentais (Hetrick et al., 2008; Raballo et al., 2009). Consagrados em diversas outras áreas da medicina (Wu et al., 2010; Kyrtsolis et al., 2009; Rami-Porta et al., 2009), estes modelos costumam caracterizar o estágio de

determinada doença, precisando o prognóstico e acurando as possibilidades terapêuticas de forma específica para o estágio em questão (McGorry et al., 2006). Recentemente, modelos específicos para o TB têm sido desenvolvidos (Kapczinski et al., 2009a e b; Berk et al., 2007). Tais modelos costumam dividir o TB em estágios de diferentes gravidades, níveis de funcionamento, presença ou não de comorbidades e sintomas subsindrômicos (Kapczinski et al., 2009b). Assim, observa-se mais claramente que alguns indivíduos, apesar de portadores de TB, recuperam plenamente seu nível de funcionamento prévio após a introdução do tratamento apropriado, já outros, portadores de transtorno bipolar grave, costumam agregar diversas comorbidades psiquiátricas e, não raro, apesar de adequadamente tratados, apresentam pior prognóstico, sem autonomia e com a permanente presença de sintomas subsindrômicos (Kapczinski et al., 2009b).

Desta forma, independentemente das possíveis causas envolvidas, observa-se que alguns pacientes com TB apresentam um transtorno mais grave, comumente preenchendo critérios para múltiplas comorbidades, enquadrando-se em um estágio avançado dos modelos de estadiamento propostos para o TB. É possível pensar que à luz destes modelos de estadiamento uma nova perspectiva de melhor compreensão (e mesmo de tratamento) possa ser pesquisada e, assim, fomentar *guidelines* específicos que auxiliem nestes casos de maior sofrimento humano, através de sintomatologia mais grave, e maior dificuldade clínica, de manejo complexo e sem evidências suficientes que possam respaldar uma melhor opção de conduta farmacológica, assim como, de outros tipos de abordagem terapêutica.

8. ARTIGO

Submetido ao *Journal of Affective Disorders*

Multiple lifetime psychiatric comorbidities in bipolar disorder

- The expression of a severe disorder? –

Daniel C. Vieira¹, M.D.; Pedro V. Magalhães¹, M.D., Márcia Kauer-Sant'Anna¹, M.D.,
Ph.D. and Flávio Kapczinski¹, M.D., Ph.D.

(1) Bipolar Disorders Program & Molecular Psychiatry Laboratory, INCT-Translational
Medicine/CNPq, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil;

Abstract

Background: Studies report worse prognoses of bipolar disorder (BD) when associated with specific comorbidities. However, factors underlying co-occurring rather than single disorders have not been analyzed yet. This study aims at assessing the impact of psychiatric multiple comorbidities (MC) with Axis I disorder on bipolar patients.

Methods: A sample of 294 bipolar patients was examined. BD and comorbidities diagnoses were confirmed by means of Structured Clinical Interview for DSM-IV. MC were considered when three or more comorbid psychiatric diagnoses were verified. Other clinical and demographical information was obtained with a standard form. Anxiety symptoms were assessed with the Hamilton Anxiety Rating Scale. The Young Mania Rating Scale and the Hamilton Depression Rating Scale were used to assess (hypo)manic and depressive symptoms, respectively. The domains of the World Health Organization Quality of Life Brief Scale were used to evaluate quality of life and the Sheehan Disability Scale and the Global Assessment of Functioning to evaluate functioning.

Limitations: Axis II and III comorbidities were not considered in this investigation.

Results: Lifetime prevalence for any comorbidity was 68.8% (n = 203), for one or two was 34.2% (n = 101), and for MC was 34.6% (n = 102). In the comparative analysis of clinical variables, some differences between the groups were detected. A significant negative impact was verified when assessing functioning and quality of life of patients with MC.

Conclusions: MC associated with BD are relatively common and point to a more severe and complex syndrome, regardless of which particular disorders may co-occur.

Keywords: bipolar disorder, multiple comorbidities, multimorbidity, comorbidity, functioning and quality of life.

Introduction

The influence of specific comorbidities in the outcome of bipolar disorder (BD) has been repeatedly shown (Coryell, 2009; Vornik, 2006; Simon, 2004; Salloum, 2000). Several studies demonstrate the negative impact of these comorbidities on functioning, quality of life (QoL) and overall prognosis in patients with BD (Sanchez-Moreno, 2009; Keller, 2006). In this context, an alternative to studying the impact of each individual comorbid condition would be to gauge the cumulative impact of successive lifetime comorbidity, a trend that is growing in the general medical literature (Shebubakar, 2009; Vogeli, 2007; Fultz, 2003; Wolff, 2002; Akker, 1996). This has variously been called *multiple comorbidities* (MC) or *multimorbidity*.

One relevant instance is *cardiovascular multimorbidity* (in which cardiovascular disease, diabetes and chronic kidney disease coexist), which has been presented as an independent prognostic factor. Clinical researchers have posited that this kind of multimorbidity is not simply an accumulation of conditions, but an important collision of risk factors promoting a specific outcome (Glyn, 2009). Although increasingly adopted in several areas of medicine, this synthetic view on the presence of multiple comorbidities is still uncommon in psychiatry (McElroy, 2004).

Data extracted from literature indicate that, in BD, psychiatric comorbidities occur more often as a rule, rather than an exception (Sasson, 2003). According to a sample of the first 500 participants in the National Institute of Mental Health Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (NIMH STEP-BD), the mere fact of

presenting comorbidity seems to be associated with the risk of developing another (Simon et al., 2004).

Most studies regard anxiety disorders and substance use-related disorders as the most prevalent comorbidities in BD patients (Bauer et al., 2005). Present in about 40% of bipolar patients (McElroy et al., 2001), anxiety disorders, including those present during relative euthymia, predicted a poorer bipolar course (Otto et al., 2006). Anxiety comorbidity in BD patients was associated with lower scores in all domains of QoL (Kauer-Sant'Anna et al., 2007). Comorbidities with substance use-related diagnosis are also considerably frequent and worsen BD prognosis rather significantly (Salloum, 2000). Estimates of comorbid lifetime substance abuse in bipolar disorder range from 6% to 69% for alcohol abuse, with rates of at least 30% in most studies, and from 14% to 60% for drug abuse (Cassidy et al., 2001). Substance use is associated with a worse functioning and QoL in these patients, as well as a greater risk of suicide attempts (Kilbourne, 2009; Cardoso, 2008).

The goal of this study is to assess a potential cumulative lifetime impact of multiple psychiatric comorbidities in patients with bipolar disorder. The hypothesis proposed is that patients with multiple comorbidities have worse levels of functioning and QoL when compared to patients with lower or no rates of comorbidities.

Methods

Participants were consecutive outpatients enrolled from 2003 to 2008 in the Bipolar Disorders Program at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Clinical diagnoses were confirmed with the Structured Clinical Interview (SCID-I) for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) Axis I (American Psychiatric Association, 2000). Inclusion criteria are broad, so the full range of patients can be enrolled in the program, regardless of comorbidity. Subjects in the program receive open label maintenance treatment for BD from clinicians with expertise in management of mood disorders. Both the diagnosis and the scoring of rating scales were made by masters or PhD-level psychiatrists with extensive training and experience in clinical research and management of people with bipolar disorder.

Data regarding comorbidity was available for 94% (n=294) of the sample. It was derived from the intake SCID; this is the population included in this report. Participants gave written informed consent before entering the study, which was approved by the local ethics committee.

Further clinical and demographical information was obtained with a standard form at study entry. Anxiety symptoms were assessed with the Hamilton Anxiety Rating Scale (Shear, 2001). The Young Mania Rating Scale (Young, 1978) and the Hamilton Depression Rating Scale- 17 items (Hamilton, 1960) were used to assess (hypo)manic and depressive symptoms, respectively. The domains of the World Health Organization's Quality of Life Instrument-Short Version (WHOQOL-BREF) (The Whoqol Group, 1998) were used to evaluate QoL and the Sheehan Disability Scale (Arbuckle,

2009) and the Global Assessment of Functioning (GAF) scale (American Psychiatric Association, 2000) to evaluate functioning.

MC were considered present when three or more psychiatric diagnoses were verified in SCID-I, aside from BD diagnosis. Due to the recognized aggravating and exogenous substance use role in BD (Kilbourne, 2009; Cardoso, 2008) – minimizing the possibility that patients with MC would be more severe for having substance use diagnosis amongst their comorbidities –, this study opted to assess patients with MC independently, separating those with from those without substance use-related comorbidity.

For comparative analysis, the sample was divided into four different groups. The first consisted of the patients without any lifetime comorbidities (termed NC); the second of those with one or two lifetime comorbidities (termed OTC); the third of those with three or more comorbidities, but not substance-related pathology (termed MCNS); and the fourth of those with three or more comorbidities and lifetime substance use disorders (termed MCS).

Statistical Analysis:

Chi-squared tests were employed to evaluate associations between categorical variables. One-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's *post-hoc* test was used to assess group differences. For the linear regression model, we used a principal components analysis to construct one variable related to functioning, with the three

Sheehan domains and the GAF. The same was performed for QoL with the four WHOQOL-BREF domains. Multiple dummy variables were constructed for the groups of comorbidity described above, and the group without comorbidity was used as reference. The linear regression model used possible confounders related to functioning and QoL, and included sex, age and current mood episodes (depression, mania or both). All tests are two-tailed.

Results

Two hundred and ninety-four patients were assessed for the purposes of this report (see Table 1 for sample characteristics). Lifetime prevalence of any comorbidity was 68.8% (n = 203), of one or two comorbidities was 34.2% (n = 101), and of multiples comorbidities was 34.6% (n = 102). This in turn comprised the MCNS group, 11.2% (n = 33), and the MCS group, 23.4% (n = 69).

Comparative analysis revealed differences between groups. Average age of the first mood episode was lower in the MCS group (20.0 ± 10.8 $p < 0.001$). Lifetime history of suicide attempts increased as the number of comorbidities increased, being reported with rates of 31% (n = 26) for the NC group; 46% (n = 45) for the OTC group; 60% (n = 19) for the MCNS group; and 69% (n = 46) for the MCS group. The number of suicide attempts also increased significantly when any comorbidity was present and got even higher with the co-occurrence of multimorbidities and substance use disorder ($p < 0.001$).

Assessment of impairments of different functioning aspects as well as of QoL revealed more significant changes in the MCNS and MCS groups when compared to those with NC or OTC (Table 2).

Bivariate analysis (Figure) indicated significant correlation between variables for QoL and functioning and groups with comorbidities. In the linear regression model, current depressive episode ($c=0.66$, S.E. 0.14, $p < 0.001$), current manic episode ($c=0.44$, S.E. 0.19, $p=0.021$), MCNS ($c=0.56$, S.E. 0.22, $p=0.013$) and MCS ($c=0.61$, S.E. 0.19, $p=0.001$) predicted functioning. Four predictors of a worse QoL were retained in the model: current depressive episode ($c=0.66$, S.E. 0.13, $p < 0.001$), female sex ($c=0.31$, S.E. 0.13, $p=0.018$), MCNS ($c=0.42$, S.E. 0.21, $p=0.044$), and MCS ($c=0.52$, S.E. 0.17, $p < 0.001$).

Table 1. Sample demographical, clinical and treatment characteristics

Characteristic	No Comorbidity	One or Two	Multiples Comorbidities no	Multiples Comorbidities
	(NC)	Comorbidities (OTC)	Substance use Disorder (MCNS)	with Substance use Disorder (MCS)
Age	41.2 ± 12.7	42.2 ± 11.7	43.7 ± 12.4	38.8 ± 10.8
Years of education	8.8 ± 3.8	9.3 ± 4.0	8.9 ± 4.0	10.3 ± 4.1
Female	69.2%	59.4%	90.9%	68.1%
Married	33%	45%	31%	32%
Age of first episode §*	27.2 ± 11.2	27.4 ± 11.7	28.1 ± 11.1	20.0 ± 10.8
Prevalence of suicide attempts	31%	46%	60%	69%
Number of suicide attempts§	0.5 ± 1.1	1.2 ± 1.9	1.3 ± 1.6	2.0 ± 2.4
Bipolar I disorder	92%	90%	88%	90%
Rapid cycling	06%	25%	33%	39%
Medication use	2.6 ± 1.4	2.7 ± 1.4	2.8 ± 1.2	3.0 ± 1.2
Number of hospitalization episodes	3.9 ± 5.9	3.2 ± 3.7	3.6 ± 6.1	4.4 ± 5.4
Age of first hospitalization	31.3 ± 12.5	32.3 ± 11.5	33.5 ± 11.8	27.9 ± 11.4
Years of illness	14.4 ± 10.5	14.4 ± 11.7	15.4 ± 11.2	18.4 ± 10.9
Prevalence of current depressive episode	17.6%	31.7%	63.6%	55.1%
Prevalence of current manic episode	47.3%	28.7%	18.2%	14.7%
HAMD§***	6.3 ± 5.8	9.0 ± 7.4	13.1 ± 8.1	13.5 ± 8.2
HAMA§***&	6.8 ± 6.3	10.8 ± 7.7	18.5 ± 9.6	14.7 ± 9.2
YMRS§***&	15.8 ± 15.5	10.3 ± 12.8	4.8 ± 7.9	7.2 ± 8.6

Results are shown as means (± standard deviations)

& p<0.05 for difference between NC group to OTC group (chi-square test or ANOVA)

* p<0.05 for difference between MCS group to others groups (chi-square test or ANOVA)

** p<0.05 for difference between MCS and MCNS groups to NC group (chi-square test or ANOVA)

*** p<0.05 for difference between MCS and MCNS groups to NC and OTC groups (chi-square test or ANOVA)

§ p<0.05 for linear difference (from no comorbidity to one or two comorbidities to multiples comorbidities without substance use to multiple comorbidities with substance use) between groups (chi-squared test)

Table 2. Functioning and Quality of Life among the Different Bipolar Disorder Groups

Characteristic	No Comorbidity (NC)	One or Two Comorbidity (OTC)	Multiples Comorbidities No Substance (MCNS)	Multiples Comorbidities with Substance use (MCS)
Disability	3.6 ± 3.6	4.7 ± 3.7	6.4 ± 3.5	6.3 ± 3.4
Changes in Work Domain §**				
Disability	3.7 ± 3.6	4.7 ± 3.7	7.0 ± 3.1	6.7 ± 3.2
Changes in Social Relationship Domain §***				
Disability	3.1 ± 3.4	4.3 ± 3.7	5.0 ± 3.1	4.6 ± 3.3
Changes in Domestic Domain				
GAF	53.0 ± 18.9	57.2 ± 19.8	58.0 ± 13.2	56.3 ± 13.2
Quality of life	59.1 ± 17.7	57.0 ± 14.6	44.6 ± 12.5	51.0 ± 13.7
Physical**##				
Quality of life	59.3 ± 16.4	53.0 ± 16.8	42.1 ± 16.6	43.8 ± 14.1
Psychological***				
Quality of life	58.7 ± 21.6	58.4 ± 22.5	46.1 ± 22.0	42.8 ± 23.0
Social Relationship*				
Quality of life	55.9 ± 17.2	57.5 ± 16.1	50.9 ± 12.2	49.8 ± 12.7
Environment #				

Results are shown as means (± standard deviations)

* p<0.05 for difference between MCS group to NC and OTC groups (chi-square test or ANOVA)

** p<0.05 for difference between MCS and MCNS groups to NC group (chi-square test or ANOVA)

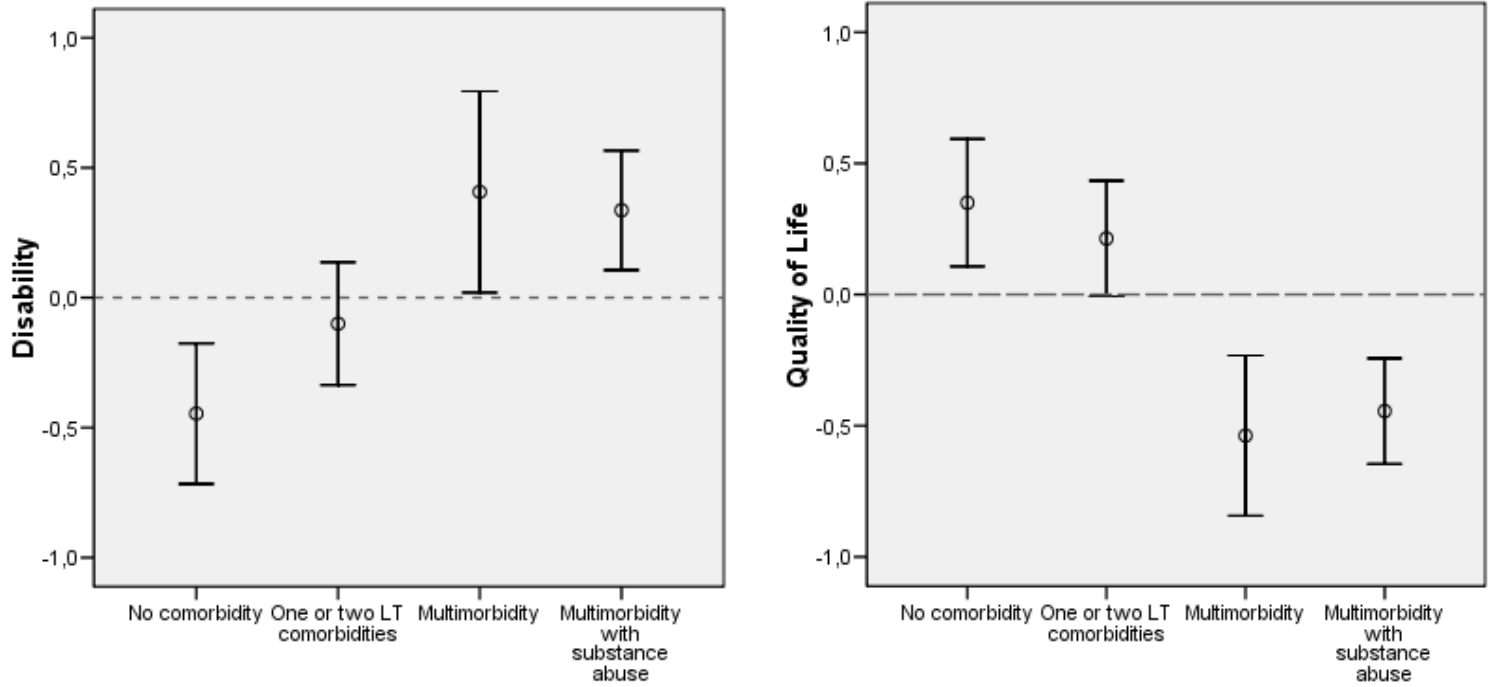
*** p<0.05 for difference between MCS and MCNS groups to NC and OTC groups (chi-square test or ANOVA)

p<0.05 for difference between MCS group to OTC group (chi-square test or ANOVA)

p<0.05 for difference between MCNS group to OTC group (chi-square test or ANOVA)

§ p<0.05 for linear difference (from no comorbidity to one or two comorbidities to multiples comorbidities without substance use to multiple comorbidities with substance use) between groups (chi-squared test)

Figure. Disability and Quality of Life for the Different Bipolar Disorder Groups.



Discussion

In this study, a significant effect of lifetime multiple comorbidity on functioning and QoL of bipolar patients was found. These findings were considered consistent irrespective of the presence of substance use disorders.

In accordance with data from present-day literature, high lifetime prevalence (68.8%) of Axis I comorbidities was found in the bipolar subjects assessed in this study, which supports that psychiatric comorbidities often occur as a rule rather than an exception. High prevalence of MC is also relevant: about one third (34.6%) of the patients were reported to have three or more comorbidities. Similarly, in a Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network study with 288 patients with BD, 187 patients (65%) also met DSM-IV criteria for at least one lifetime Axis I comorbidity, whereas 42% presented two or more Axis I comorbidities, and 24% presented three or more of them (McElroy et al., 2001). In another study, at least one additional Axis I comorbidity was found in 57.1% of patients with BD (Mantere et al., 2006). In a cross-sectional study with bipolar inpatients, 57.3% presented at least one concomitant comorbidity, whereas 9.1% presented three or more psychiatric comorbidities (Bauer et al., 2005). Despite being clear in an epidemiological view, this approach to BD is not usually taken into account by clinical trials and treatment guidelines (Singh, 2006).

High prevalence of comorbidity was not the only prominent finding. Equally revealing was its negative functional impact. This suggests that functioning and QoL function as important outcome measures and reflect much of the impacts of chronic diseases. In a systematic review of multimorbidity and QoL in primary care, all studies came to the same conclusion, that there is an inverse relationship between the number

of medical conditions and QoL. While multimorbidity may usually affect physical dimensions of QoL (Fortin et al., 2004), there is also a suggestion that social and psychological dimensions may be affected (Grimby et al., 1997). In clinical research, the assessment of QoL has been considered a useful measurement of functional recovery or impairments (Yatham et al., 2004). This study points to the existence of negative effects on both functioning and QoL of patients with comorbidities when compared to those without comorbidities. Besides, these effects become more evident with the co-occurrence of multiple disorders, regardless of which particular disorder co-occurs.

Several potential mechanisms may underlie the significant prevalence of MC as well as their negative impacts on functioning and QoL of BD patients. The typical chronic nature of psychiatric disorders, the suffering from long-lasting symptoms, a possible genetic predisposition, any psychological trauma, previous misdiagnoses, and even the occasional problems inherent in the assessment of such complex and polymorphic symptoms – all these factors, performing separately or interactively, are considered to be among the potential mechanisms.

Conversely, symptom overlap in DSM-IV diagnoses hinders an accurate assessment of true comorbidity (Krishnan, 2005). Furthermore, BD is associated with a wide spectrum of psychopathological manifestations with unstable symptoms that may overlap in other diagnostic criteria. This is more likely to occur along with comorbid psychiatric disorders such as borderline personality disorder, substance use disorder, and unipolar depression, which often coexist with medical disorders (Gentil, 2008; Young, 2009).

A further aspect to be discussed is whether current diagnostic criteria are satisfactorily accurate for the most complex cases. This issue relies on knowing if BD

patients with MC effectively present so many additional psychiatric diagnoses or if they actually have a severe and complex psychopathology which may overlap diagnostic criteria for other potential disorders recognized by current medical classification systems. For example, instead of a physician viewing a given bipolar patient as “fortunately” presenting with several comorbidities (e.g. panic disorder, obsessive-compulsive disorder, borderline personality and multiple drug dependence syndrome), it is possible that the physician could better understand (and might even treat) the medical condition of this patient by means of the perspective of a *severe mental disorder* or *severe bipolar disorder* (Laursen et al., 2009; Tidemalm, 2008; Carlson, 2007; Melamed, 2003). Thus, the presence of multiple comorbidities would not be considered merely “random”, but rather as an additional and polymorphic manifestation of a severe disorder.

In a corresponding manner, scientific literature has also developed such concepts as staging models for mental disorders (Hetrick, 2007; Raballo, 2009). As of late, specific models for BD have been developed (Kapczinski et al., 2009, a, b; Berk, 2007). Such proposals tend to distribute BD in different stages according to their severity, functioning levels, presence or not of comorbidities, and subsyndromal symptoms (Kapczinski, 2009, a). In this sense, some BD patients reported a more severe disorder (regardless of its possible causes), usually fulfilling the criteria for MC and meeting advanced-stage setting according to the current staging models for BD. Questions have been raised about whether most controlled trials, the basis for developing medical guidelines, are effectively valid for patients with multiple comorbid conditions, since many controlled trials exclude them (Fortin, 2006). Thus, there is a clinical need for new treatment options for these severe cases in future medical

guidelines, which may better assist clinicians in this complex management if based on controlled clinical trials specific for bipolar patients with MC.

The methods, administrated with SCID-I, considered only Axis I psychiatric pathologies for the analysis; Axis II comorbidities (e.g. personality disorder) and even clinical diseases (e.g. hypertension and diabetes) were not taken into account. It is possible that these are relevant factors for the understanding of these complex associations. Another potential limitation was found during the assessment of the NC group, which presented with a a high prevalence of individuals currently manic. However, the adjusted analysis, corrected for manic episodes, attested the reliability of the data, since it kept the significant differences.

The concepts *multimorbidity* and *multiple comorbidities* are growing in relevance in medical literature, enabling a new perspective to understand and treat patients with severe and cumulative chronic diseases. In addition to being relatively common, the prevalence of multimorbidity BD may indicate a more severe and complex disorder, which seems to be inadequately addressed by current diagnostic criteria. Worse clinical outcomes and severe impairments in functioning and QoL were found in BD patients with history of multiple Axis I comorbidities when compared to patients with lower or no rates of comorbidities.

Conflict of Interest

Declaration of interest: The authors declare no conflicts of interest related to the content of this article.

Acknowledgements

This study was supported in part by CAPES and CNPq (Brazil).

References

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text Revision. Washington (DC): American Psychiatric Association. 2000.

Akker M vd, Buntinx F, Knottnerus A: Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pract* 1996, 2:65-70.

Arbuckle R, Frye MA, Brecher M, Paulsson B, Rajagopalan K, Palmer S, Degl' Innocenti A. The psychometric validation of the Sheehan Disability Scale (SDS) in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2009 Jan 30;165(1-2):163-74. Epub 2008 Nov 29.

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

Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective, *J Affect Disord*. 100 (1–3) (2007), pp. 279–281.

Cardoso BM, Kauer Sant'Anna M, Dias VV, Andreazza AC, Ceresér KM, Kapczinski F. The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol*. 2008 Sep;42(6):451-7.

Carlson GA, Finch SJ, Fochtmann LJ, Ye Q, Wang Q, Naz B, Bromet EJ. Antidepressant-associated switches from depression to mania in severe bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007 Dec;9(8):851-9.

Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001 Aug;3(4):181-8.

Coryell W, Solomon DA, Fiedorowicz JG, Endicott J, Schettler PJ, Judd LL. Anxiety and outcome in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2009 Nov;166(11):1238-43. Epub 2009 Oct 1.

Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A, Ntetu AL, Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:51.

Fortin M, Dionne J, Pinho G, Gignac J, Almirall J, Lapointe L. Randomized Controlled Trials: Do They Have External Validity for Patients With Multiple Comorbidities? *Ann Fam Med*. 2006, Vol. 4 No 2.

Fultz NH, Ofstedal M, Herzog AR, Wallace RB. Additive and interactive effects of comorbid physical and mental conditions on functional health. *J Aging Health*. 2003;15(3):465–84.

Gentil V. Introduction to bipolar disorder and comorbid conditions. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(1):e1.

Glynn LG. Multimorbidity: another key issue for cardiovascular medicine. *Lancet* 2009 374(9699):1421-2.

Grimby A, Svanborg A. Morbidity and health-related quality of life among ambulant elderly citizens. *Aging (Milano)*. 1997 Oct;9(5):356-64.

Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.

Hetrick SE, Parker AG, Hickie IB, Purcell R, Yung AR, McGorry PD. Early identification and intervention in depressive disorders: towards a clinical staging model. *Psychother Psychosom*. 2008;77(5):263-70. Epub 2008 Jun 18.

Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E, Berk M. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Nov 13;33(8):1366-71. Epub 2009 (a) Aug 8.

Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, Berk M. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009 (b) Jul;9(7):957-66.

Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Gazalle FK, Tramontina J, da Costa SC, Santin A, Kapczinski F. Anxiety comorbidity and quality of life in bipolar disorder patients. *Can J Psychiatry*. 2007;52(3):175-81.

Keller MB. Prevalence and impact of comorbid anxiety and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(Suppl 1):5-7.

Kilbourne AM, Perron BE, Mezuk B, Welsh D, Ilgen M, Bauer MS. Co-occurring conditions and health-related quality of life in patients with bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2009 Oct;71(8):894-900. Epub 2009 Aug 6.

Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005; 67: 1-8.

Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, Gasse C, Mortensen PB. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jul;66(7):713-20.

Mantere O, Melartin TK, Suominen K, Rytsälä HJ, Valtonen HM, Arvilommi P, Leppämäki S, Isometsä ET. Differences in Axis I and II comorbidity between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006 Apr;67(4):584-93.

McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka RW, Leverich GS, Rochussen JR, Rush AJ, Post RM. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001 Mar;158(3):420-6.

McElroy SL. Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl 15):35-44.

Melamed Y, Mester R, Margolin J, Levertuv G. The concept of severe mental disorder and the amended law of reduced punishment for murder. *Med Law*. 2003;22(2):259-66.

Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington NA, Frank E, Nierenberg AA, Marangell LB, Sagduyu K, Weiss RD, Miyahara S, Thas ME, Sachs GS, Pollack MH. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry*. 2006 Jul;189:20-5.

Raballo A, Larøi F. A staging model to guide psychological interventions in psychosis. *Psychiatr Serv*. 2009 Nov;60(11):1556-7.

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

Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom*. 2009;78(5):285-97. Epub 2009 Jul 11.

Sasson Y, Chopra M, Harrari E, Amitai K, Zohar J. Bipolar comorbidity: from diagnostic dilemmas to therapeutic challenge. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003 Jun;6(2):139-44.

Shear MK, Vander Bilt J, Rucci P, Endicott J, Lydiard B, Otto MW, Pollack MH, Chandler L, Williams J, Ali A, Frank DM. Reliability and validity of a structured interview guide for the Hamilton Anxiety Rating Scale (SIGH-A). *Depress Anxiety*. 2001;13(4):166-78.

Shebubakar L, Hutagalung E, Sapardan S, Sutrisna B. Effects of older age and multiple comorbidities on functional outcome after partial hip replacement surgery for hip fractures. *Acta Med Indones*. 2009 Oct;41(4):195-9.

Singh JB, Zarate Jr CA. Pharmacological treatment of psychiatric comorbidity in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord* 2006; 8: 696–709.

Simon NM, Otto MW, Weiss RD et al. Pharmacotherapy for bipolar disorder and comorbid conditions: baseline data from STEP-BD. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 512–520.

The Whoqol Group, 1998. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF. Quality of life assessment. *Psychol. Med.* 28, 551–558.

Tidemalm D, Waern M, Stefansson CG, Elofsson S, Runeson B. Excess mortality in persons with severe mental disorder in Sweden: a cohort study of 12 103 individuals with and without contact with psychiatric services. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2008 Oct 14;4:23.

Vogeli C, Shields AE, Lee TA, Gibson TB, Marder WD, Weiss KB, Blumenthal D. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. *J Gen Intern Med.* 2007 Dec;22 Suppl 3:391-5.

Vornik LA, Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 7:24-30.

Wolff JL, Starfield B, Anderson GF. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 2002;162:2269–76.

Yatham, L.N., Lecrubier, Y., Fieve, R.R., Davis, K.H., Harris, S.D., Krishnan, A.A., 2004. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord.* 6, 379–385.

Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435.

Young AH. Bipolar disorder: diagnostic conundrums and associated comorbidities. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(8):e26.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados obtidos neste estudo, corroborados com outros disponíveis na literatura, demonstram que a presença de múltiplas comorbidades psiquiátricas de Eixo I ao longo da vida ocorre em cerca de um terço dos pacientes bipolares. Além disso, estas revelam uma maior gravidade e complexidade ao TB, independentemente de quais transtornos específicos co-ocorram. Impactos negativos significativos sobre o funcionamento, a QV e desfechos clínicos estiveram presentes, correlacionados diretamente ao número de comorbidades encontradas.

Estes achados, de relevante expressão quantitativa (prevalência) e qualitativa (impactos), aliados às complexidades psicopatológicas próprias do TB, suscitam reflexões acerca de sua adequada contemplação nos critérios de classificação diagnóstica e nos *guidelines* de tratamento. Novas perspectivas, envolvendo modelos de estadiamento de transtornos psiquiátricos, aparecem como alternativas interessantes, todavia, ainda incipientes, carecendo de futuros trabalhos que avaliem melhor estes comuns casos de TB com critérios positivos para múltiplas comorbidades psiquiátricas e, sobretudo, possibilitem fornecer informações mais robustas que embasem futuros *guidelines* específicos, tão necessários para a boa prática clínica.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association. 2000.
- Akker M vd, Buntinx F, Knottnerus A: Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pract* 1996, 2:65-70.
- Arbuckle R, Frye MA, Brecher M, Paulsson B, Rajagopalan K, Palmer S, Degl' Innocenti A. The psychometric validation of the Sheehan Disability Scale (SDS) in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2009 Jan 30;165(1-2):163-74. Epub 2008 Nov 29.
- Audet AM, Greenfield S, Field M. Medical practice guidelines: current activities and future directions. *Ann Intern Med*. 1990;113:709-714.
- Bauer MS, Altshuler L, Evans DR, Beresford T, Williford WO, Hauger R; VA Cooperative Study #430 Team. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2005 Apr;85(3):301-15.
- Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med*. 2004;351:476-486.
- Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective, *J Affect Disord*. 100 (1–3) (2007), pp. 279–281.
- Brissos S, Dias VV, Carita AI, Martinez-Arán A. Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. *Psychiatry Res*. 2008 Jul 15;160(1):55-62. Epub 2008 May 15.

- Cardoso BM, Kauer Sant'Anna M, Dias VV, Andreazza AC, Ceresér KM, Kapczinski F. The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol*. 2008 Sep;42(6):451-7.
- Carlson GA, Finch SJ, Fochtmann LJ, Ye Q, Wang Q, Naz B, Bromet EJ. Antidepressant-associated switches from depression to mania in severe bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007 Dec;9(8):851-9.
- Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001 Aug;3(4):181-8.
- Coryell W, Solomon DA, Fiedorowicz JG, Endicott J, Schettler PJ, Judd LL. Anxiety and outcome in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2009 Nov;166(11):1238-43. Epub 2009 Oct 1.
- Feinstein AR: The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chron Dis* 1970, 23:455-469.
- Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A, Ntetu AL, Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:51.
- Fortin M, Dionne J, Pinho G, Gignac J, Almirall J, Lapointe L. Randomized Controlled Trials: Do They Have External Validity for Patients With Multiple Comorbidities? *Ann Fam Med*. 2006, Vol. 4 No 2.
- Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J Affect Disord*. 2002 Feb;68(1):1-23.

- Fultz NH, Ofstedal M, Herzog AR, Wallace RB. Additive and interactive effects of comorbid physical and mental conditions on functional health. *J Aging Health*. 2003;15(3):465–84.
- Gazalle FK, Frey BN, Hallal PC, Andreazza AC, Cunha AB, Santin A, Kapczinski F. Mismatch between self-reported quality of life and functional assessment in acute mania: A matter of unawareness of illness? *J. Affect. Disord.* (2007), doi:10.1016/j.jad.2007.01.013.
- Gentil V. Introduction to bipolar disorder and comorbid conditions. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(1):e1.
- Glynn LG. Multimorbidity: another key issue for cardiovascular medicine. *Lancet* 2009 374(9699):1421-2.
- Goldberg JF, McLeod LD, Fehnel SE, Williams VS, Hamm LR, Gilchrist K. Development and psychometric evaluation of the Bipolar Functional Status Questionnaire (BFSQ). *Bipolar Disord.* 2010 Feb;12(1):32-44.
- Grimby A, Svanborg A. Morbidity and health-related quality of life among ambulant elderly citizens. *Aging (Milano)*. 1997 Oct;9(5):356-64.
- Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;284:1290-1296.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.

- Hetrick SE, Parker AG, Hickie IB, Purcell R, Yung AR, McGorry PD. Early identification and intervention in depressive disorders: towards a clinical staging model. *Psychother Psychosom.* 2008;77(5):263-70. Epub 2008 Jun 18.
- Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-Sant'anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM. Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:675-692.
- Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E, Berk M. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* (2009a) Nov 13;33(8):1366-71. Epub 2009 Aug 8.
- Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, Berk M. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* (2009b) Jul;9(7):957-66.
- Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Andreazza AC, Ceresér KM, Gazalle FK, Tramontina J, da Costa SC, Santin A, Kapczinski F. Anxiety comorbidity and quality of life in bipolar disorder patients. *Can J Psychiatry.* 2007;52(3):175-81.
- Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Vieta E. Epidemiology and management of anxiety in patients with bipolar disorder. *CNS Drugs.* 2009 Nov 1;23(11):953-64.
- Keller MB. Prevalence and impact of comorbid anxiety and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(Supp1 1):5-7.

- Kilbourne AM, Perron BE, Mezuk B, Welsh D, Ilgen M, Bauer MS. Co-occurring conditions and health-related quality of life in patients with bipolar disorder. *Psychosom Med.* 2009 Oct;71(8):894-900. Epub 2009 Aug 6.
- Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med.* 2005; 67:1-8.
- Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA.* 2005;293:2528-2530.
- Kyrtsonis MC, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR. Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma, *Semin Hematol* 46 (2) (2009), pp. 110–117.
- Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M, Mortensen PB. Increased Mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:899-907.
- Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, Gasse C, Mortensen PB. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Jul;66(7):713-20.
- Mackin P, Bishop D, Watkinson H, Gallagher P, Ferrier IN. Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community. *Br J Psychiatry.* 2007;191:23-29.
- Mantere O, Melartin TK, Suominen K, Rytsälä HJ, Valtonen HM, Arvilommi P, Leppämäki S, Isometsä ET. Differences in Axis I and II comorbidity between

bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006 Apr;67(4):584-93.

Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2):262-70.

Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, Malhi GS, González-Pinto A, Daban C, Álvarez-Grandi S, Fountoulakis K, Kaprinis G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord*. 2007 Feb-Mar;9(1-2):103-13.

Martins, F.C.O.; Sassi Jr., E. Comorbidity in Eating and Psychological Disorders and its Clinical Implications. *Rev. Psiq. Clin.* 31 (4); 161-163, 2004

McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka RW, Leverich GS, Rochussen JR, Rush AJ, Post RM. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001 Mar;158(3):420-6.

McElroy SL. Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(Suppl 15):35–44.

- McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006 Aug;40(8):616-22.
- Melamed Y, Mester R, Margolin J, Levertuv G. The concept of severe mental disorder and the amended law of reduced punishment for murder. *Med Law*. 2003;22(2):259-66.
- Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 (suppl 9):25-30.
- Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, Miklowitz DJ, Kogan JN, Reilly-Harrington NA, Frank E, Nierenberg AA, Marangell LB, Sagduyu K, Weiss RD, Miyahara S, Thas ME, Sachs GS, Pollack MH. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry*. 2006 Jul;189:20-5.
- Petribú K. Comorbidade no transtorno obsessivo-compulsivo. *Rev Bras Psiquiatr* 2001;23(Supl II):17-20.
- Power M, Harper A, Bullinger M. The World Health Organization WHOQOL-100: tests of the universality of Quality of Life in 15 different cultural groups worldwide. *Health Psychol*. 1999 Sep;18(5):495-505.
- Raballo A, Larøi F. A staging model to guide psychological interventions in psychosis. *Psychiatr Serv*. 2009 Nov;60(11):1556-7.
- Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer, *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 15 (1) (2009), pp. 4–9.

- Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: “to whom do the results of this trial apply?” *Lancet*. 2005;365:82-93.
- Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000 Sep;2(3 Pt 2):269-80.
- Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom*. 2009;78(5):285-97. Epub 2009 Jul 11.
- Sasson Y, Chopra M, Harrari E, Amitai K, Zohar J. Bipolar comorbidity: from diagnostic dilemmas to therapeutic challenge. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003 Jun;6(2):139-44.
- Shear MK, Vander Bilt J, Rucci P, Endicott J, Lydiard B, Otto MW, Pollack MH, Chandler L, Williams J, Ali A, Frank DM. Reliability and validity of a structured interview guide for the Hamilton Anxiety Rating Scale (SIGH-A). *Depress Anxiety*. 2001;13(4):166-78.
- Shebubakar L, Hutagalung E, Sapardan S, Sutrisna B. Effects of older age and multiple comorbidities on functional outcome after partial hip replacement surgery for hip fractures. *Acta Med Indones*. 2009 Oct;41(4):195-9.
- Singh JB, Zarate Jr CA. Pharmacological treatment of psychiatric comorbidity in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord* 2006; 8: 696–709.
- Simon NM, Otto MW, Weiss RD et al. Pharmacotherapy for bipolar disorder and comorbid conditions: baseline data from STEP-BD. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 512–520.

- Strakowski, S.M., Delbello, M.P., Zimmerman, M.E., Getz, G.E., Mills, N.P., Ret, J., et al., 2002. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 159, 1841–1847.
- The Whoqol Group, 1998. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF. Quality of life assessment. *Psychol. Med.* 28, 551–558.
- Tidemalm D, Waern M, Stefansson CG, Elofsson S, Runeson B. Excess mortality in persons with severe mental disorder in Sweden: a cohort study of 12 103 individuals with and without contact with psychiatric services. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2008 Oct 14;4:23.
- Tohen M, Zarate CA Jr, Hennen J, Khalsa HM, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, Salvatore P, Baldessarini RJ. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry.* 2003 Dec;160(12):2099-107.
- Vogeli C, Shields AE, Lee TA, Gibson TB, Marder WD, Weiss KB, Blumenthal D. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. *J Gen Intern Med.* 2007 Dec;22 Suppl 3:391-5.
- Vornik LA, Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 7:24-30.
- Wolff JL, Starfield B, Anderson GF. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 2002;162:2269–76.
- Wu SD, Wang JY, Li L. Staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with a composite predictive model: a comparative study. *World J Gastroenterol.* 2010 Jan 28;16(4):501-7.

- Yatham, L.N., Lecrubier, Y., Fieve, R.R., Davis, K.H., Harris, S.D., Krishnan, A.A., 2004. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord.* 6, 379–385.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435.
- Young AH. Bipolar disorder: diagnostic conundrums and associated comorbidities. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(8):e26.
- Zarate CA Jr, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q.* 2000 Winter;71(4):309-29.