
Revisão da literatura

Comportamento suicida no transtorno afetivo bipolar e características sociodemográficas, clínicas e neuroanatômicas associadas

Suicidal behavior in bipolar affective disorder and socio-demographic, clinical and neuroanatomical characteristics associated

FABIANA NERY-FERNANDES^{1,2}, ÂNGELA MIRANDA-SCIPPA²

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde (PPgMS), Universidade Federal da Bahia (UFBA).

² Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), UFBA.

Instituição onde o trabalho foi elaborado: Centro de Estudos de Transtornos de Humor e Ansiedade (CETHA), Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Recebido: 22/7/2012 – Aceito: 21/10/2012

Resumo

Contexto: Pacientes com transtorno bipolar possuem risco maior de suicídio, quando comparados com a população geral e com outros transtornos psiquiátricos. Este artigo tem como objetivo revisar os aspectos sociodemográficos, clínicos e neuroanatômicos associados ao comportamento suicida em pacientes com transtorno bipolar com história de tentativa de suicídio. **Métodos:** Revisão não sistemática da literatura, por meio dos indexadores eletrônicos: *PsychoInfo*, *Lilacs*, *Medline* e *PubMed*, utilizando-se as palavras-chave: “attempt suicide”, “suicidal behavior”, “suicide”, “bipolar disorder”, “suicide risk factor”, “neuroimaging” e “suicide neurobiology”. **Resultados:** Diversas características sociodemográficas e clínicas têm sido associadas às tentativas de suicídio em pacientes bipolares, porém os resultados são ainda conflitantes. Em relação aos achados de neuroimagem, os dados também são escassos e inconsistentes. Destes, a hiperintensidade periventricular em substância branca e as alterações na estrutura e função do córtex pré-frontal são os mais descritos. **Conclusões:** Considerando que o suicídio é uma causa potencialmente evitável de morte, a compreensão dos correlatos clínicos e neurobiológicos do comportamento suicida pode ser útil na prevenção desse comportamento. Sendo assim, estudos que avaliem melhor os fatores de risco para o comportamento suicida nessa população são necessários.

Nery-Fernandes F, Miranda-Scippa A / *Rev Psiq Clín.* 2013;40(6):220-4

Palavras-chave: Tentativa de suicídio, comportamento suicida, transtorno bipolar, fator de risco, neuroimagem.

Abstract

Background: Bipolar patients have a higher risk of suicide when compared with the general population and other psychiatric disorders. The aim of this article is to review the social-demographic, clinical and neuroanatomical aspects of suicidal behavior in bipolar patients. **Methods:** A non-systematic review of literature through *PsychoInfo*, *Lilacs*, *Medline* and *PubMed* electronic databases was conducted, using the keywords: “suicide attempt”, “suicidal behavior”, “suicide”, “bipolar disorder”, “suicide risk factor”, “neuroimaging”, and “suicide neurobiology”. **Results:** Several clinical and sociodemographic characteristics have been associated with suicide attempts in bipolar patients, but results are conflicting. Regarding to neuroimaging, the data are rare, and the results are inconsistent, with reports of white matter hyperintensities and changes in structure and function of the prefrontal cortex. **Discussion:** Given that suicide is a potentially preventable cause of death, the understanding of neurobiological and clinical correlates of suicidal behavior can be useful in reducing rates of attempt suicide in bipolar patients.

Nery-Fernandes F, Miranda-Scippa A / *Rev Psiq Clín.* 2013;40(6):220-4

Keywords: Attempt suicide, suicidal behavior, bipolar disorder, suicide risk factor, neuroimaging.

Introdução

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma doença crônica, grave e tem uma prevalência estimada entre 1% e 1,6% da população geral¹⁻³, podendo atingir 8,3% se considerarmos a prevalência do espectro bipolar, que inclui, além das apresentações clássicas do transtorno, formas subsindrômicas que também geram prejuízo funcional, tais como mania induzida por substância e episódios leves, de curta duração ou com critérios diagnósticos incompletos⁴. A etiologia do TAB ainda não é completamente conhecida e o estudo do polimorfismo genético associado a esse transtorno levanta a hipótese de que associar o TAB com variantes genéticas comuns é ultrapassado. Atualmente, acredita-se que a busca por informações genéticas associadas ao desencadeamento do TAB envolve fundamentalmente a pesquisa de fatores ambientais e estruturais⁵. Apesar de ainda não ser possível traçar relações de causa-efeito, a literatura recente retrata os episódios agudos de humor como tóxicos. Essa toxicidade sistêmica se associa a características progressivas e incapacitantes ligadas ao transtorno,

principalmente disfunção cognitiva, comorbidades médicas crônicas e mortalidade prematura⁶.

Em relação aos fatores clínicos e sociodemográficos associados ao TAB, o número de trabalhos indicativos das variáveis que levam os pacientes bipolares a apresentarem desajustamentos sociais ainda é escasso, entretanto os resultados são unânimes quanto à influência da gravidade da doença, no desempenho laborativo e no relacionamento interpessoal^{7,8}. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o TAB ocupa o 9º lugar na lista das principais causas de disfunção global em indivíduos entre 15 e 44 anos⁹.

Pacientes com transtorno bipolar possuem, também, um risco maior de suicídio, quando comparados à população geral. Em portadores de TAB se observou um risco estimado de suicídio de 0,4% ao ano, cerca de 23 vezes maior do que as taxas observadas na população geral, que são estimadas em 0,017%¹⁰. Apesar de o suicídio ter uma alta frequência em portadores de TAB, muitos pacientes nunca tentaram suicídio, por isso acredita-se que possa haver subgrupos diferentes entre esses indivíduos.

As causas do comportamento suicida são múltiplas e complexas. Embora a presença do TAB seja um fator predisponente importante, a existência dessa patologia por si só não é suficiente para explicar completamente o comportamento suicida, sem a interação com outros fatores, como presença de desesperança, impulsividade e agressividade, entre outros. Os preditores clínicos do comportamento suicida não são geralmente robustos, o que significa que não são reprodutíveis para diferentes amostras de pacientes ou para um determinado paciente individualmente, em parte porque o suicídio e o comportamento suicida são o resultado de uma combinação de fatores de risco individuais, além da influência da ocorrência de estressores e das características da doença naquele determinado momento da vida do indivíduo¹¹.

Métodos

Foi realizada uma revisão clássica da literatura, por meio dos indexadores eletrônicos *PsychoInfo*, *Lilacs*, *Medline* e *PubMed*, utilizando-se as palavras-chave: “attempt suicide”, “suicidal behavior”, “bipolar disorder”, “suicide”, “suicide risk factor”, “neuroimaging” e “suicide neurobiology”. Quando indicado, outras bibliografias foram consultadas, a partir de listas de referência dos artigos consultados. A busca se restringiu a artigos publicados em inglês e português, em população adulta, com idade igual ou superior a 18 anos, no período compreendido entre janeiro de 2000 e dezembro de 2011. A consulta às bases de dados foi realizada em fevereiro de 2012. Após essa etapa, realizou-se uma leitura dos títulos e resumos de todos os artigos selecionados, a fim de identificar os trabalhos que abordavam o tema objeto da revisão.

Resultados e discussão

Foram encontrados 72 artigos potencialmente relevantes, considerando a definição das bases de dados e os descritores. Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos, foram excluídos sete estudos com base nos critérios apresentados, desses cinco foram excluídos por avaliarem populações com diferentes diagnósticos e dois por abordarem o tema de forma superficial.

Comportamento suicida

A tentativa de suicídio (TS) foi definida por Ayd em 1995 como qualquer ato de ameaça à vida e que foi cometido com a intenção de pôr fim a esta. Esse tipo de comportamento engloba atitudes variadas, desde os atos mais simples de autoagressão e que não necessitam de atenção médica, até ações mais graves, nas quais a hospitalização do paciente é necessária¹². Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2002, as tentativas de suicídio (TSs) no mundo foram responsáveis por 1,4% dos prejuízos globais causados por todas as doenças e estima-se que esse índice alcance 2,4% em 2020¹³.

Na maioria dos países, os homens apresentam os maiores índices de suicídio completo, porém no gênero feminino se observa o maior número de tentativas, provavelmente, devido ao fato de os homens, em geral, utilizarem métodos mais letais e planejarem a TS com maior determinação¹⁴. Estudos brasileiros confirmam essa tendência, em uma proporção de 3:1 de suicídio em homens, quando comparados às mulheres, relação que se inverte quanto às TSs, em que se observam taxas três vezes maiores entre as mulheres¹⁵.

Estima-se que as TSs sejam oito a quinze vezes mais frequentes que os suicídios consumados^{14,16}. No Brasil, Botega *et al.*, em um estudo que avaliou, por meio de inquérito domiciliar, 515 indivíduos selecionados aleatoriamente na cidade de Campinas, SP, observaram índices de prevalência de 17,1% para ideação suicida, 4,8% para plano suicida e 2,8% para TS¹⁷.

Comportamento suicida e transtorno bipolar

O suicídio geralmente é uma complicação das doenças psiquiátricas. Mais de 90% das vítimas de suicídio apresentam uma patologia

psiquiátrica diagnosticável, assim como a maioria das pessoas que tentam suicídio. A patologia mais comumente associada ao suicídio e às TSs graves são os transtornos de humor^{18,19}. Goodwin e Jamison relataram uma prevalência de TS em portadores de TAB entre 20% e 56%¹¹. A mortalidade por suicídio nesses pacientes atinge índices entre 7% e 19%²⁰, chegando a apresentar taxas quinze vezes superiores às encontradas na população geral²¹.

Um estudo realizado em cidades americanas que avaliou o banco de dados do *Epidemiologic Catchment Area* (ECA), com mais de 18 mil pacientes, relatou uma prevalência de uma ou mais TSs ao longo da vida de 29,2% em pacientes com TAB, de 15,9% em pacientes com depressão unipolar e 4,2% em portadores de outras patologias psiquiátricas do eixo I, segundo critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, terceira edição (DSM-III). De acordo com esse mesmo estudo, pacientes com TAB possuem um risco relativo para TS duas vezes maior que pacientes com depressão unipolar e seis vezes maior que portadores de outras patologias psiquiátricas²².

No Brasil, um estudo epidemiológico de base populacional, que avaliou 1.464 indivíduos, na cidade de São Paulo, mostrou uma prevalência de TS ao longo da vida de 20,8% em pacientes com TAB tipo I e 32% em portadores de TAB tipo II. Em pacientes com outros transtornos psiquiátricos, essa taxa foi de 1,1%⁴.

Em Porto Alegre, Gazalle *et al.* avaliaram 169 pacientes bipolares, tipo I e II, e mostraram que 48,5% deles possuíam história de TS ao longo da vida. Nesse estudo, o número de TSs foi associado ao uso de polifarmácia, sugerindo que o uso de várias medicações em pacientes bipolares pode ser um indicador de gravidade da doença e por isso associado a um maior número de TS²³.

Fatores de risco

Apesar de o suicídio comumente apresentar-se como uma complicação das doenças mentais, a maioria dos indivíduos com transtornos psiquiátricos nunca tentou suicídio. Dessa forma, podemos inferir que pacientes que apresentam a mesma patologia com e sem história de TS poderiam ter características clínicas, sociodemográficas e neurológicas diferentes. Para entender essa diferença é fundamental a avaliação e a comparação das características de pacientes com e sem história de TS.

Diversos fatores, incluindo as características sociodemográficas e clínicas, têm sido associados às TSs em pacientes com TAB, porém os resultados não são consistentes. A maioria das pesquisas sugere que impulsividade²⁴⁻²⁶, maior número de episódios depressivos no curso da doença²⁷⁻³⁰, maior número de hospitalizações psiquiátricas^{28,31,32}, idade de início precoce do transtorno^{27,32-34}, história prévia de TS^{29,30,35,36}, presença de agressividade e impulsividade ao longo da vida^{28,30,32} e ideação suicida no passado^{28,29,31,33} são fatores de risco para comportamento suicida (Tabela 1).

Tabela 1. Principais características clínicas associadas à tentativa de suicídio em paciente com TAB

Características clínicas
Impulsividade
Predomínio de episódios depressivos
Idade de início precoce
História prévia de tentativa de suicídio
Ideação suicida no passado
Maior número de hospitalizações psiquiátricas
Presença de agressividade

Alguns outros estudos apontam como fatores associados à TS: os abusos físico e sexual^{31,33}, a comorbidade com transtornos de personalidade *borderline*, narcisista e antissocial^{31,35}, a presença de desesperança^{29,35}, o gênero masculino^{28,29}, a menor presença de psicose, poucos motivos para viver²⁸, escores mais baixos de qualidade de

vida³⁷, o estado civil solteiro, a história familiar de suicídio e de TS, o predomínio de sintomas depressivos, a severidade dos episódios, o estado misto, a ciclagem rápida, o abuso de álcool/drogas^{27,33}, a mania induzida por antidepressivos (ADs)²⁷, a falta de confiança³¹, a ansiedade, o menor número de episódios da doença, a menor duração de doença, a idade precoce de internação, a severidade e a depressão no primeiro episódio²⁹. Porém, nem todos os estudos confirmam esses achados²⁷⁻³¹. Esses resultados diversos podem ser em decorrência das várias metodologias empregadas, assim como da junção dos vários tipos de transtornos bipolares nas amostras avaliadas.

Entre as várias características clínicas associadas ao comportamento suicida, a impulsividade tornou-se um dos principais aspectos estudados em pacientes bipolares. De fato, a impulsividade é uma característica proeminente e mensurável no TAB, que pode contribuir para o risco de comportamento suicida³⁸. Indivíduos com história de TSs apresentam maiores índices de impulsividade avaliados pela escala de impulsividade de Barratt (BIS-11), que é uma escala que mede impulsividade como uma característica estável, mas estudos relatam também a influência do estado clínico do paciente nesse tipo de avaliação³⁹.

Evidências recentes reforçam a hipótese da presença de maior impulsividade em pacientes bipolares, comparada a controles saudáveis, independente de outras variáveis clínicas, sendo que escores mais elevados da Barratt estão associados à história de TS, mesmo quando fatores como gênero, idade e nível educacional são controlados^{40,41}.

Outro aspecto relacionado ao comportamento suicida em pacientes bipolares foi demonstrado em estudos que revelaram que o risco de suicídio nessa população pode ser maior nos primeiros anos de doença. Sendo assim, um atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, na estabilização do humor poderia aumentar o risco de suicídio^{42,43}.

Importância do tratamento na prevenção das TSs

No que diz respeito ao tratamento, é importante destacar que o lítio se estabeleceu como uma estratégia farmacológica valiosa para a prevenção do suicídio no TAB. Avaliações anteriores demonstraram uma redução dramática do risco de suicídio com o uso de lítio em pacientes bipolares⁴⁴. De fato, uma metanálise de 31 estudos demonstrou que o lítio reduziu em cinco vezes o risco de suicídio completo e de TSs naqueles que fizeram tratamento com o lítio, comparado aos que não usaram lítio⁴⁵. Os dados sobre a eficácia de anticonvulsivantes como estabilizadores de humor na redução do risco de suicídio não são tão numerosos quanto os estudos que avaliaram o lítio, porém pesquisas mostram um aumento de dezesseis vezes na prevalência ou incidência de TSs após a descontinuação de anticonvulsivantes. Além disso, alguns estudos sugerem que não há diferença nas taxas de TSs em pacientes tratados com lítio, em comparação com aqueles que usaram ácido valproico ou carbamazepina^{46,47}. Esses resultados suportam a teoria de que os anticonvulsivantes oferecem benefícios semelhantes de proteção contra TS quando comparados ao lítio.

Considerando que o lítio e possivelmente outros estabilizadores de humor tenham o potencial de fornecer neuroproteção contra a perda neuronal, atrasos no início do tratamento com essas medicações podem resultar em progressão da doença ou deterioração clínica⁴⁸. O papel dos estabilizadores de humor como agentes neuroprotetores tem sido demonstrado e esse acúmulo de evidências reforça a ideia da neuroproteção como um importante alvo terapêutico na intervenção precoce, com o objetivo de interferir positivamente no curso da doença e, conseqüentemente, na redução do risco de suicídio.

Neuroanatomia e comportamento suicida no TAB

A neurobiologia do suicídio nos transtornos mentais, em especial no TAB, é pouco conhecida e a limitada literatura sobre o tema aponta para possíveis fatores genéticos, neuroquímicos e neuroestruturais como fatores etiológicos para esse desfecho⁴⁹.

Os estudos de neuroimagem que buscam alterações estruturais em regiões específicas do cérebro em pacientes bipolares demonstraram alterações na volumetria em diversas estruturas, tais como amígdala, hipocampo, hipotálamo, gânglios da base, cerebelo e corpo caloso (CC)⁵⁰, entretanto, uma metanálise de 38 estudos que mediram volumetria de estruturas cerebrais não encontrou diferenças estruturais significativas entre pacientes bipolares adultos e controles sadios, exceto alargamento de ventrículo lateral direito, alteração neuroanatômica mais relatada nessa população⁵¹.

A discrepância nos resultados dos estudos em neuroimagem pode ser explicada por diversos fatores, entre eles pelo reduzido número de estudos que avaliaram cada região cerebral separadamente, tendo assim amostras pequenas para mensuração; a existência de amostras clínicas constituídas por pacientes em diferentes fases da doença bipolar e com diferentes diagnósticos (TIPO I, II ou sem outra especificação); a utilização de variados aparelhos e tipo de aquisição de imagens. Dessa forma, a avaliação de pacientes bipolares em eutímia, agrupados de acordo com sua classificação, torna-se de fundamental importância para, diferentemente dos estudos anteriores, evitar o encontro de mudanças relacionadas as fases e subtipos da doença, tendo em vista que as mudanças estruturais em pacientes bipolares eutímicos podem ser uma evidência de marcadores de características biológicas do TAB, independente do estado de humor, o que poderia desempenhar um papel futuro no diagnóstico, curso e tratamento da doença.

A avaliação neuroanatômica no grupo de bipolares que tentaram suicídio ainda é mais escassa. Entretanto, estudos mostram hiperintensidade periventricular em substância branca em pacientes com transtornos afetivos que tentaram o suicídio, independente do tipo de diagnóstico^{52,53}. Existem ainda evidências de alterações na estrutura e função do córtex pré-frontal em pacientes bipolares com história de TS, caracterizadas por diminuição do volume de substância cinzenta e redução da perfusão em lobos frontais, mas essas anormalidades também foram encontradas em pacientes suicidas com outros diagnósticos psiquiátricos⁵⁰. Nesse sentido, as pesquisas têm demonstrado uma suposta neuroanatomia relacionada ao comportamento suicida *per se*, independente do diagnóstico psiquiátrico.

Em relação a alterações neuroanatômicas relatadas especificamente em pacientes com transtorno de humor, os estudos são raros e em sua maioria realizados em pacientes com transtorno depressivo maior. Um estudo que avaliou alterações do sistema serotoninérgico em amígdala de pacientes suicidas deprimidos mostrou redução da razão entre a densidade de receptores 5-HT 2 pré-sinápticos e pós-sinápticos, reforçando a importância do estudo da amígdala no comportamento suicida em pacientes com transtorno do humor⁵⁴.

Em um estudo, que avaliou cerebelo em pacientes com TAB, não foram observadas diferenças em relação a volume cerebelar em pacientes bipolares com e sem história de TS, assim como não houve nenhuma correlação entre volume cerebelar e número de TSs⁵⁵.

Recentemente, um relato de Matsuo *et al.* mostrou que os pacientes bipolares com história de TS eram mais impulsivos do que os pacientes bipolares sem história de TS. Neste estudo, os pacientes bipolares com TS apresentaram uma correlação inversamente proporcional entre os escores da escala de impulsividade de Barrat e o volume da área do genu e área total do CC. Essa evidência suporta a hipótese de que reduções em áreas anteriores do CC estão relacionadas à maior impulsividade em pacientes bipolares com história de TS⁵⁶. Em outra pesquisa recente, que avaliou pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) com mais de 65 anos, observou-se redução do terço posterior do CC naqueles com história de TS, comparados ao grupo sem história de TS e aos controles sadios⁵⁷.

Conclusão

O TAB é uma doença psiquiátrica grave associada a comportamento suicida. Dessa forma, a compreensão dos correlatos clínicos e neurobiológicos do comportamento suicida pode contribuir para redução das taxas de suicídio nessa população. As evidências a res-

peito da importância do diagnóstico e da intervenção precoce em pacientes bipolares sugerem que tais fatores podem ter implicações significativas na evolução e no prognóstico desses pacientes e, particularmente, em relação ao risco de TSs. Entretanto, os achados de neuroimagem em pacientes bipolares com história de TS ainda são escassos e inconsistentes.

Estudos prospectivos são fundamentais para compreender o comportamento suicida dos pacientes com TAB, a fim de que possam aprimorar estratégias de avaliação, detecção e principalmente prevenção do comportamento suicida nessa população.

Referências

- Almeida-Filho N, Mari J, Coutinho E, Franca J, Fernandes J, Andreoli S, et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry*. 1997;171(12):524-9.
- American Psychiatric Association. Diretrizes para o tratamento de pacientes com transtorno bipolar. In: American Psychiatric Association. Diretrizes para o tratamento de transtornos psiquiátricos. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 341-96.
- Jonas B, Brody D, Roper M, Narrow W. Prevalence of mood disorders in national sample of young American adults. *Soc Psychiatr Epidemiol*. 2003;38:618-24.
- Moreno D, Andrade L. The lifetime prevalence, health service utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the São Paulo ECA study. *J Affect Disord*. 2005;87:231-41.
- Alves V, Silva A, Neto V, Andrade T, Nardi A. Associação entre polimorfismos genéticos e transtorno bipolar. *Rev Psiq Clín*. 2012;39(1):34-9.
- Magalhães P, Fries G, Kapczinski F. Marcadores periféricos e a fisiopatologia do transtorno bipolar. *Rev Psiq Clín*. 2012;39(2):60-7.
- Judd L, Akiskal H. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord*. 2003;73(1-2):123-31.
- Tucci A, Kerr-Corrêa F, Dalben I. Ajuste social em pacientes com transtorno afetivo bipolar, unipolar, distímia e depressão dupla. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001; 23(2):79-87.
- World Health Organization. The World Health Report, 2001: Mental Health – new understanding, new hope. 2001.
- Baldessarini R, Tondo L. Suicide risk and treatment for patients with bipolar disorder. *JAMA*. 2003;290(11):1517-8.
- Goodwin F, Jamison K. Manic-Depressive Illness. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007. p. 223-69.
- Meleiros A, Bahls S. O comportamento suicida. In: Meleiros A, Teng CT, Wang YP. Suicídio: Estudos Fundamentais. São Paulo: Segmento Farma; 2004. p. 21-2.
- World Health Organization. Shaping the future. The World Health Report 2003. Geneva: WHO; 2003.
- Mann JJ. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med*. 2002;136:302-11.
- Wang YP, Mello-Santos C, Bertolote JM. Epidemiologia do suicídio. In: Meleiros A, Teng CT, Wang YP. Suicídio: Estudos Fundamentais. São Paulo: Segmento Farma; 2004. p. 104.
- Grinspoon L. Suicide - part I. The Harvard Medical School. *Mental Health Newsletter* 1986;2:8-16.
- Botega N, Barros M, Oliveira H, Dalgalarondo P, Marin-León L. Suicidal behavior in the community: prevalence and factors associated with suicidal ideation. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(1):45-53.
- Isometsä E, Henriksson M, Marttunen M, Heikkinen M, Aro H, Kuoppasalmi K, et al. Mental disorders in young and middle aged men who commit suicide. *BMJ*. 1995;310:1366-7.
- Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT, Fergusson DM, Deavoll BJ, Nightingale SK. Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: a case-control study. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1009-14.
- Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. *J Affect Disord*. 2002;68:167-81.
- Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders: a meta analysis. *Br J Psychiatry*. 1997;170:205-28.
- Chen Y, Dilsaver S. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other axis I disorders. *Biol Psychiatry*. 1996;39:896-9.
- Gazalle F, Hallal P, Tramontina J, Rosa A, Andreatza A, Zanato V, et al. Polypharmacy and suicide attempts in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(1):35-8.
- Nery-Fernandes F, Rocha MV, Jackowski A, Ladeia G, Guimarães JL, Quarantini LC, et al. Reduced posterior corpus callosum area in suicidal and non-suicidal patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2012;142(1-3):150-5.
- Swann A. Mechanisms of impulsivity in bipolar disorder and related illness. *Epidemiol Psychiatr Soc*. 2010;19(2):120-30.
- Perroud N, Baud P, Mouthon D, Courtet P, Malafosse A. Impulsivity, aggression and suicidal behavior in unipolar and bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2011;134(1-3):112-8.
- Slama F, Bellivier F, Henry C, Rousseva A, Etain B, Rouillon F, et al. Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical subgroup. *J Clin Psychiatry* 2004;65(8):1035-9.
- Oquendo M, Waternaux C, Brodsky B, Parsons B, Haas G, Malone K, et al. Suicidal behavior in bipolar mood disorder: clinical characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord*. 2000;59:107-17.
- Valtonen H, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, Iso-metsä E. Prospective study of risk factors for attempted suicide among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2006;8:576-85.
- Oquendo M, Currier D, Mann J. Prospective studies of suicidal behavior in major depressive and bipolar disorders: what is the evidence for predictive risk factors? *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114:151-8.
- Leverich G, Altshuler L, Frye M, Suppes T, Keck P, McElroy S, et al. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:506-15.
- Grunebaum M, Ramsay S, Galfalvy H, Ellis S, Burke A, Sher L, et al. Correlates of suicide attempt history in bipolar disorder: a stress-disthesis perspective. *Bipolar Disord*. 2006;8:551-7.
- Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Harriss L. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J Clin Psychiatry* 2005;66:693-704.
- Tsai S, Lee J, Chen C. Characteristics and psychosocial problems of patients with bipolar disorder at high risk for suicide attempt. *J Affect Disord*. 1999;52:145-52.
- Valtonen H, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, Iso-metsä E. Suicidal ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(11):1456-62.
- Marangell L, Bauer M, Dennehy E, Wisniewski S, Allen M, Miklowitz D, et al. Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar Disord*. 2006;8:566-75.
- De Abreu L, Nery F, Harkavy-Friedman J, De Almeida K, Gomes B, Oquendo M, et al. Suicide attempts are associated with worse quality of life in patients with bipolar disorder type I. *Compr Psychiatry*. 2012;53(2):125-9.
- Swann A, Dougherty D, Pazzaglia P, Pham M, Steinberg J, Moeller F. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1680-7.
- Swann A, Steinberg J, Lijffijt M, Moeller F. Impulsivity: differential relationship to depression and mania in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;106:241-8.
- Swann A, Lijffijt M, Lane S, Steinberg J, Moeller F. Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11(3):280-8.
- Ekinci O, Albayrak Y, Ekinci A, Caykoğlu A. Relationship of trait impulsivity with clinical presentation in euthymic bipolar disorder patients. *Psychiatry Res*. 2011;190(2-3):259-64.
- Goodwin F, Jamison K. Suicide. In: Goodwin F, Jamison K. Manic-Depressive Illness, 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, 2007. p. 247-69.
- Nery-Fernandes F, Quarantini LC, Guimarães JL, de Oliveira IR, Koenen KC, Kapczinski F, et al. Is there an association between suicide attempt and delay of initiation of mood stabilizers in bipolar I disorder? *J Affect Disord*. 2012;136(3):1082-7.
- Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1805-19.

45. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J, et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2006;8(5 Pt 2):625-39.
46. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J. Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2003;73(3):223-8.
47. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior. Part I: lithium, divalproex and carbamazepine. *J Affect Disord.* 2007;103(1-3):5-11.
48. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers implications for the pathophysiology and treatment of manic depressive illness. *Biol Psychiatry.* 2000;48:740-54.
49. Mann J. The neurobiology of suicide. *Nat Med.* 1998;4:25-30.
50. Sublette M, Oquendo M, Mann J. Rational approaches to the neurobiologic study of youth at risk for bipolar disorder and suicide. *Bipolar Disord.* 2006;8:526-42.
51. McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, Ellison-Wright I, Sham P, Kalidindi S, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2004;56:411-7.
52. Grangeon M, Seixas C, Quarantini LC, Miranda-Scippa A, Pompili M, Steffens D. White matter hyperintensities and their association with suicidality in major affective disorders: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *CNS Spectr.* 2010;15:375-81.
53. Pompili M, Innamorati M, Mann J, Oquendo M, Lester D, Del Casale A. Periventricular white matter hyperintensities as predictors of suicide attempts in bipolar disorders and unipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:1501-7.
54. Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sotonyi P, Palkovits M. 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant-free suicide victims: increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdala. *Brain Res.* 1993; 614(1-2):37-44.
55. Baldaçara L, Nery-Fernandes F, Rocha M, Quarantini LC, Rocha GG, Guimarães JL, et al. Is cerebellar volume related to bipolar disorder? *J Affect Disord.* 2011;135(1-3):305-9.
56. Matsuo K, Nielsen N, Nicoletti MA, Hatch JP, Monkul ES, Watanabe Y, et al. Anterior genu corpus callosum and impulsivity in suicidal patients with bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2010;18;469(1):75-80.
57. Cyprien F, Courtet P, Malafosse A, Maller J, Meslin J, Meslin C, et al. Suicidal behavior is associated with reduced corpus callosum area. *Biol Psychiatry.* 2011;70(4):320-6.