



**UNIFESP**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**

**UNIAD**

**UNIDADE DE PESQUISA EM ÁLCOOL E DROGAS**

Rodolfo Braga Ladeira

Cristiano Fortes Lopes Donzele

Bruno de Castro Costa

Daniel Sócrates

Johnson Emílio Gabriel de Oliveira Campos

**BASES NEUROBIOLÓGICAS DO USO DE COCAÍNA PELO PACIENTE  
BIPOLAR: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso de  
Especialista em Dependência Química

Belo Horizonte  
Dezembro de 2008

## RESUMO

O crescente reconhecimento da relação entre transtornos afetivos, principalmente o transtorno afetivo bipolar (TAB), e o uso de substâncias psicoativas vem se acumulando com bases estatísticas significativas em relação a outros transtornos psiquiátricos. A prevalência do uso de cocaína em pacientes bipolares é maior que a população em geral e a prevalência do transtorno bipolar em usuários de cocaína é maior que o transtorno depressivo maior. Uma revisão sistematizada nas bases de dados *Pubmed* e *Scopus* mostrou-nos que as possíveis causas do aumento da prevalência do uso de cocaína entre pacientes portadores de TAB podem ser agrupadas em três grandes categorias. Primeiramente temos o uso de substâncias como tentativa de reduzir sintomas depressivos ou maníacos ou manter a condição gratificante de humor subclínico, ou seja, hipomania, ciclotimia ou hipertimia. Por outro lado, vários estudos mostraram o uso de substâncias aumentando o risco de aparecimento ou exacerbação de sintomas existentes. Sintomas maníacos secundários ao uso de substâncias foram descritos e alguns estudos apontam uma parcela significativa de pacientes com duplo diagnóstico e, em muitas ocasiões, o abuso de substâncias pode levar a uma mudança errônea de diagnóstico TAB para outro transtorno consistente com alterações de comportamento induzidas por substâncias psicoativas. Estudos genéticos mostram um terceiro fator que parece aumentar a co-ocorrência de TAB e abuso de cocaína, com mecanismos complexos que podem envolver mais de um gene na fisiopatologia e tratamentos que buscam a estabilização do humor mostraram uma redução do tempo de uso e da quantidade de uso de drogas. Finalmente o mecanismo da co-ocorrência de TAB e dos transtornos conseqüentes ao uso de cocaína ainda permanece pouco compreendido, o que torna necessária a realização de estudos maiores e controlados.

# SUMÁRIO

RESUMO.....	2
SUMÁRIO.....	3
INTRODUÇÃO .....	4
MÉTODOS.....	5
RESULTADOS .....	6
CONCLUSÃO.....	12
BIBLIOGRAFIA.....	14

## INTRODUÇÃO

Existe um reconhecimento crescente de que há uma relação próxima entre os transtornos afetivos e os transtornos devido ao uso de álcool e drogas (Chengappa et al, 2000; Regier et al, 1990; Wu et al, 1999). Quando se avalia a relação entre todos os transtornos psiquiátricos e o abuso de substâncias, o transtorno afetivo bipolar (TAB) é o que apresenta o maior risco em relação ao abuso de substâncias que causam dependência química (Sonne e Brady, 1999), e está associado à pior resposta ao tratamento.

Vários estudos indicam uma relação específica, isto é, correlação estatisticamente significativa de prevalência, entre o TAB e o uso e abuso de estimulantes. É geralmente aceito que o uso de cocaína representa uma “automedicação” ou uma maneira instintiva de aperfeiçoar o nível de hipomania, ciclotimia ou hipertimia (Maremmani et al, 2008).

A prevalência do transtorno devido ao uso de cocaína entre bipolares é maior que a observada na população geral (Brady e Lydiard, 1992) e a prevalência do transtorno bipolar dentre os usuários de cocaína é mais freqüente que no transtorno depressivo maior (30% x 13%), e ainda mais freqüente se a ciclotimia for considerada (Weiss and Mirin, 1985; Weiss et al, 1998; Nunes et al, 1989).

Frente a esses dados, nosso trabalho consistiu em revisar a literatura científica em busca de evidências que respondam quais as hipóteses levantadas para o uso de cocaína pelos pacientes bipolares, avaliando estudos favoráveis e também de argumentos e evidências contrárias às hipóteses.

## MÉTODOS

Nosso estudo visou uma revisão sistemática da literatura, em busca de artigos indexados nas bases de dados *Pubmed* e *Scopus*, publicados até outubro de 2008 - já que nas leituras preliminares diversos artigos com mais de 10 anos são citados - na língua Inglesa. Esta pesquisa incluiu artigos originais, relatos de caso, revisões da literatura, editoriais e estudos randomizados com as palavras-chave *cocaine* e *bipolar* (uma pesquisa prévia desses unitermos na plataforma *Pubmed* revelou 138 artigos apenas e, portanto, o uso de unitermos mais específicos poderia resultar na omissão de trabalhos relevantes), que abordavam a relação entre o uso de cocaína e o transtorno afetivo bipolar, principalmente no que se refere à neurobiologia, os aspectos epidemiológicos e as características clínicas que relacionam estas patologias.

Artigos complementares citados nos artigos originais resultantes da base de dados inicial também foram incluídos.

Foram excluídos artigos que não podem ser lidos por falta de disponibilidade visível ao mundo científico.

## **RESULTADOS**

### **Uso de substâncias como tentativa de automedicar sintomas depressivos ou maníacos:**

O mecanismo da co-ocorrência dos transtornos decorrentes do uso de cocaína e do transtorno afetivo bipolar permanece muito pouco compreendido. O uso de substâncias pode refletir uma tentativa de automedicar sintomas depressivos ou maníacos (Extein 1993; Raimo 1998 in Goodwin 2002).

Em uma série de casos de 10 pacientes portadores de ambos diagnósticos (com ênfase no bipolar tipo II e graus inferiores de bipolaridade), Camacho e Akiskal (Camacho e Akiskal 2003) observaram que em quase todos os casos, traços ciclotímicos ou hipertímicos precederam o uso de estimulantes em anos, as quais parecem servir ao propósito de controlar ou manter a condição gratificante de humor subclínico, ou seja: uma tentativa de otimizar os níveis de hipomania, ciclotimia ou hipertimia (Maremmani 2008).

### **Uso de substâncias aumentando o risco do aparecimento de sintomas ou exacerbando sintomas existentes:**

As alterações de humor podem, em muitos casos, ser causadas ou agravadas pelo uso de drogas (Sherwood 2001, Goodwin 2002). Sintomas maníacos secundários ao uso de substâncias foram descritos (Krauthammer 1978; Peet, 1995; Vollenweider et al., 1998 in Sherwood 2001). Estabelecer se o transtorno foi anterior ou posterior à dependência da substância (cocaína) pode ser muito importante para o diagnóstico e o tratamento adequado de um paciente.

Alguns estudos apontam para uma parcela significativa dos pacientes com o duplo-diagnóstico (transtorno bipolar e transtorno devido ao uso de cocaína) nos quais as alterações de humor foram precedidas ou agravadas pelo uso de substâncias.

Camacho (Camacho 2003) propõe a existência de um espectro bipolar-estimulante, que Akiskal nomeou de bipolar III-1/2, onde traços bipolares subclínicos são complicados pelo abuso de substâncias, eventualmente levando à patologia característica de ambos os transtornos.

Roseblum et al (Roseblum 1999) avaliaram uma amostra de 67 pacientes dependentes de cocaína e portadores de transtorno do humor (depressão maior ou transtorno bipolar), tentando estabelecer a relação entre os transtornos. O uso de substâncias precedendo o quadro de transtorno de humor, com remissão dos sintomas nos períodos de abstinência foi observado em 63% dos pacientes, e nesse grupo, houve maior uso de cocaína e álcool em comparação com os portadores de transtorno de humor independente (ou autônomo) em relação ao uso de cocaína. Em outro estudo, *Kessler et al. (Kessler 1996 in Sherwood 2001)* mostraram que pacientes com transtornos afetivos relatam sintomas de humor precedendo o início da dependência química em 44% das vezes.

O abuso de substâncias também pode, em muitas ocasiões, levar a uma mudança errônea de diagnóstico de transtorno bipolar para outro transtorno consistente com alterações de comportamento induzidas por substâncias (*Chen et al., 1998 in Sherwood 2001*).

**Existência de um terceiro fator que aumente o risco da co-ocorrência de transtornos devido ao uso de substâncias e transtornos afetivos:**

Alternativamente, pode haver um terceiro fator que aumente o risco da co-ocorrência de transtornos devido ao uso de substâncias e transtornos afetivos, como a vulnerabilidade genética (Goodwin 2002).

Um número crescente de estudos apóia a base genética para os transtornos psiquiátricos, incluindo a esquizofrenia e o transtorno bipolar (Karoutzou 2007, Abdolmaleky 2005, Weinberger 2005 in Feng 2008). Entretanto, nenhum gene é predominantemente responsável por estes transtornos complexos e devastadores. Ao contrário, diversos genes estão implicados como fatores de risco; cada um pode ter uma contribuição pequena ou modesta na etiologia. Em paralelo, uma literatura extensa sugere a associação de variações genéticas com a dependência química (Kreek 2005, Mayer 2006, Goldman 2005 in Feng 2008). Um link funcional interessante é sugerido por variações genéticas em vários genes da via dopaminérgica associados com o transtorno bipolar e com usuários crônicos de cocaína, além da esquizofrenia (Karoutzou 2007, Kreek 2005, Milanova 2008 in Feng 2008).

Alguns estudos têm relacionado alterações na Glicogênio sintase quinase-3b (GSK3b) com o uso de cocaína (Gil 2003, Perrine 2008) e com o transtorno bipolar isoladamente (Jope 2006). No entanto, nenhum estudo abordou alterações envolvendo essa enzima na co-ocorrência de ambos os transtornos.

Evidências emergentes de estudos de neuroimagem, neuropatologia e análise do perfil de microsequências (*microarray*) indicam que a expressão aberrante dos genes relacionados à mielina e outras alterações mielínicas são manifestações neuropatológicas comuns em transtornos psiquiátricos e dependência química, particularmente, no que se refere à esquizofrenia, ao transtorno bipolar, ao transtorno depressivo maior, e à dependência de cocaína. Os achados descritos por Feng e cols. (Feng 2008) apóiam a hipótese de que a ação aberrante da dopamina na oligodendróglia é um mecanismo patológico comum para a alteração mielínica nesses transtornos psiquiátricos, enquanto

variações genéticas herdadas que afetam especificamente o desenvolvimento da oligodendróglia e a mielinogênese pode aumentar a vulnerabilidade mielínica nos transtornos psiquiátricos. O autor afirma que apesar dos achados, as alterações nos neurotransmissores envolvendo os transtornos psiquiátricos e a dependência vão muito além da disfunção dopaminérgica, e que a desregulação de diversos sistemas neurotransmissores pode levar a uma disfunção dopaminérgica, que poderia afetar a maturação da oligodendróglia, segundo o modelo proposto. Mais estudos são necessários para caracterizar melhor a alteração mielínica nos diversos estágios dos transtornos psiquiátricos e da dependência química, e em diferentes regiões cerebrais, para comparar diretamente os defeitos mielínicos no contexto da disfunção cerebral nesses transtornos (Feng 2008).

Uma relação entre o transtorno bipolar e o uso de cocaína também tem sido proposta envolvendo o cortisol. Nos estados mistos de mania, os níveis de cortisol estão elevados (Arana et al., 1985 e Swann, 1992 in Sherwood 2001), assim como o uso de cocaína também está relacionado com o aumento dos níveis dos corticosteróides (Moldow 1987; Forman 1988; Mendelson et al, 1989; Levy et al, 1991; Saphier et al, 1993; Baumann et al., 1995; Heesch et al., 1995 in Sherwood 2001), assim como o uso de corticosteróides e o estresse aumenta o risco de uso de cocaína e anfetaminas (Piazza et al., 1991; Piazza et al., 1993; Deroche et al., 1995 in Sherwood 2001).

Um modelo animal proposto por Wei e cols. (Wei 2004) aborda a modulação da resposta emocional pelo receptor de glicocorticóide (RG) e constitui de camundongos transgênicos com expressão aumentada de RG especificamente no encéfalo. Esses camundongos mostram aumento significativo nos comportamentos semelhantes à ansiedade e à depressão relacionadas com o tipo selvagem. Mostram ainda sensibilidade aumentada para antidepressivos e para cocaína. Esse fenótipo de reações exacerbadas (além do normal) a testes emocionalmente negativos e positivos é associado, em regiões

específicas do cérebro, com aumento da expressão de genes relevantes para as emoções: hormônio de liberação da corticotrofina, transportadores de serotonina, noradrenalina e de dopamina, e receptor 5-hidroxitriptamina1A. Dessa forma, os autores propõem que variações naturais na expressão do gene RG podem contribuir para o controle fino da estabilidade ou labilidade emocional e podem desempenhar algum papel no transtorno bipolar.

Existem alguns estudos que apontam relações entre genes de relógio (Clock gene) e o transtorno bipolar ou ainda o transtorno devido ao uso de cocaína, mas poucos estudos abordam alguma possível relação entre esses dois transtornos tendo em foco alterações nesses genes. (Shi J 2008, Perreau-Lenz 2008). Roybal e colaboradores (Roybal 2007) descrevem que um camundongo portador de mutação no gene do relógio mostra um padrão de comportamento muito similar à mania humana, e com aumento na recompensa por cocaína.

Além de fatores de vulnerabilidade genética, fatores psicopatológicos comuns a ambos os transtornos também podem estar relacionados a essa co-ocorrência: Em um estudo ecológico envolvendo 260 pacientes com transtornos afetivos ou transtornos psicóticos, Goodwin (Goodwin 2002) observou que os transtornos de ansiedade são comuns nos pacientes com transtornos afetivos, e estão associados a uma probabilidade aumentada para o uso co-mórbido de substâncias.

### **Tratamentos que estabilizem o humor e reduzam o uso de drogas ou craving:**

Tratamentos que sejam benéficos ao mesmo tempo para o transtorno do humor e para o uso de substâncias no paciente bipolar com comorbidade com transtornos devido ao uso de substâncias são de grande interesse, uma vez que o uso de substâncias parece ser mais comum em pessoas com transtorno bipolar que em qualquer outro transtorno mental (Brown 2001; Strakowski 2000 in Brown 2002). Entretanto, poucos

dados estão disponíveis sobre o tratamento de abuso de substâncias no transtorno bipolar, e temos ainda menor volume de informações se restringirmos o foco apenas ao uso de cocaína no transtorno bipolar. Os grandes ensaios clínicos geralmente excluem pacientes com uso recente de substâncias. Além disso, altas taxas de não adesão ao tratamento e de desgaste tornam as pesquisas com essa população um desafio (Brown 2002).

Geller e cols. (Geller 1998 in Brown 2003) examinaram o uso do lítio em relação a placebo por 6 semanas em 25 adolescentes com transtorno bipolar ou transtorno depressivo recorrente e comorbidade com abuso de substâncias e encontraram que o tratamento com o lítio estava associado com reduções significativas no número de testes de rastreio positivos na urina ( $p < 0.05$ ). Brady e cols. (Brady 1995 in Brown 2003), em um ensaio aberto, ministraram ácido valpróico a um grupo de nove pacientes bipolares com uso de substâncias e encontraram um decréscimo significativo no número de dias ( $p < 0.005$ ) e quantidade de drogas ilícitas usadas durante um período de seguimento de 16 semanas.

Quanto ao uso de cocaína no bipolar, outro estudo comparou a carbamazepina com placebo e observou uma redução no uso de cocaína em pacientes dependentes em cocaína com transtorno de humor ( $N=57$ ), o que não ocorreu em pacientes sem transtorno de humor ( $N=82$ ) (Brady KT in Brown 2003). Brown e cols. (Brown 2002), em um ensaio clínico aberto com um grupo de 17 pacientes bipolares com dependência de cocaína, observaram que a quetiapina foi associada com melhora estatisticamente significativa em relação ao humor e cravings, mas não em relação ao uso da droga. O mesmo grupo, posteriormente, realizou estudo semelhante com a lamotrigina, com resultados também semelhantes (Brown 2003).

## CONCLUSÃO

O mecanismo da co-ocorrência dos transtornos decorrentes do uso de cocaína e do transtorno afetivo bipolar permanece muito pouco compreendido. O uso de substâncias pode refletir uma tentativa de auto-medicação de sintomas depressivos ou maníacos, pode aumentar o risco do aparecimento ou exacerbação de sintomas, ou pode existir um terceiro fator que aumente o risco da co-ocorrência desses transtornos.

Diversos estudos apontam para uma vulnerabilidade aumentada para estímulos emocionalmente positivos ou emocionalmente negativos, que levam às alterações exacerbadas no humor. Isso justificaria a oscilação do humor presente no bipolar, bem como a procura pelos efeitos do uso da cocaína, que seriam mais intensos nesses indivíduos, justificando a co-ocorrência desses transtornos. Alguns modelos experimentais envolvendo alterações no gene Clock, e também no receptor de glicocorticóides apontam que pensar nessa direção poderia nortear corretamente as futuras pesquisas e, quem sabe, consagrar o termo proposto por Akiskal, no que se refere ao transtorno bipolar III1/2, ou mesmo unir tais pacientes ao grupo dos bipolares tipo III, considerando uma vulnerabilidade comum a essas duas subclassificações.

Os mecanismos moleculares que controlam a variação e a estabilidade das emoções é ainda desconhecido, pode estar envolvido na gênese de ambos os transtornos e envolver diversos neurotransmissores, vias e outras substâncias, que podem incluir a dopamina, norepinefrina, serotonina, GSK3B, cortisol, com possibilidade de inúmeras outras, uma vez que os estudos envolvendo essa comorbidade são relativamente escassos.

A frequência da comorbidade com o uso de cocaína nos pacientes bipolares faz com que estudos sobre tratamentos que sejam benéficos ao mesmo tempo para ambos os transtornos seja de grande interesse, embora os estudos sejam de difícil condução e

existam poucos dados na literatura. Alguns resultados apontam perspectivas positivas com relação a estabilizadores do humor – como o lítio, a carbamazepina, a lamotrigina e o valproato - e antipsicóticos atípicos, como a quetiapina. Entretanto, a maioria dos dados são resultados de pequenos estudos abertos, tornando necessária a realização de estudos maiores e controlados.

## BIBLIOGRAFIA

1. Maremmani I, Pacini M, Perugi G, et al. **Cocaine abuse and the bipolar spectrum in 100 heroin addicts: Clinical observations and a proposed pathophysiologic model.** *Journal of Affective Disorders* 106 (2008) 55-61.
2. Talkowski ME, Kirov G, Bamne M, Georgieva L, Torres G, Mansour H et al (2008) **A network of dopaminergic gene variations implicated as risk factors for schizophrenia.** *Hum Mol Genet* 17(5):747–758
3. Feng, Y., **Convergence and Divergence in the Etiology of Myelin Impairment in Psychiatric Disorders and Drug Addiction.** *Neurochem Res* (2008) 33:1940–1949.
4. Perreau-Lenz S, Spanagel R. **The effects of drugs of abuse on clock genes.** *Drug News Perspect.* 2008 May;21(4):211-7.
5. Shi J, Wittke-Thompson JK, Badner JA, et al. **Clock Genes may Influence Bipolar Disorder Susceptibility and Dysfunctional Circadian Rhythm.** *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 October 5; 147B(7): 1047–1055.
6. Perreau-Lenz S, Spanagel R. **The effects of drugs of abuse on clock genes.** *Drug News Perspect.* 2008; 21(4):211-7.
7. Perrine SA, Miller JS, Unterwald EM. **Cocaine regulates brain kinase activity.** *J. Neurochem.* (2008) 107, 570–577.
8. Karoutzou G, Emrich HM, Dietrich DE (2007) **The myelinpathogenesis puzzle in schizophrenia: a literature review.** *Mol Psychiatry* 13(3):245–260
9. Roybal K, Theobald D, Graham A, et al. **Mania-like behavior induced by disruption of Clock.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Apr 10;104(15):6406-11.
10. Mayer P, Hollt V (2006) **Pharmacogenetics of opioid receptors and addiction.** *Pharmacogenet Genomics* 16(1):1–7
11. Jope RS, Roh MS. **Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3) in Psychiatric Diseases and Therapeutic Interventions.** *Curr Drug Targets.* 2006; 7(11): 1421–1434.
12. Camacho A, Akiskal HS. **Proposal for a bipolar-stimulant spectrum: temperament, diagnostic validation and therapeutic outcomes with mood stabilizers.** *Journal of Affective Disorders* 85 (2005) 217-230.
13. Abdolmaleky HM, Thiagalingam S, Wilcox M (2005) **Genetics and epigenetics in major psychiatric disorders: dilemmas, achievements, applications, and future scope.** *Am J Pharmacogenomics* 5(3):149–160.
14. Weinberger DR (2005) Genetic mechanisms of psychosis: in vivo and postmortem genomics. *Clin Ther* 27 Suppl A:S8–15
15. Kreek MJ, Bart G, Lilly C, LaForge KS, Nielsen DA (2005) **Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments.** *Pharmacol Rev* 57(1): 1–26

16. Goldman D, Oroszi G, O'Malley S, Anton R (2005) **COMBINE genetics study: the pharmacogenetics of alcoholism treatment response: genes and mechanisms.** *J Stud Alcohol Suppl* (15):56– 64; discussion 33
17. Wei Q, Lu XY, Liu L, Schafer G, et al. **Glucocorticoid receptor overexpression in forebrain: a mouse model of increased emotional lability.** *Proc Natl Acad Sci U S A*; 2004 Aug 10 ; 101(32):11851-6.
18. Gil M, Zhen X, Friedman E. **Prenatal cocaine exposure alters glycogen synthase kinase-3b (GSK3b) pathway in select rabbit brain areas.** *Neuroscience Letters* 349 (2003) 143–146.
19. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, et al. **Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence.** *J Clin Psychiatry* 2003; 64:197-201
20. Kelley SP, Hodge CW. **The 5-HT3 antagonist Y-25130 blocks cocaine-induced lowering of ICCS reward thresholds in the rat.** *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2003; 74:297-302
21. Goodwin RD, Stayner DA, Chinman MJ, et al. **The relationship between anxiety and substance use disorders among individuals with severe affective disorders.** *Comprehensive Psychiatry*, 2002; 43:245-252
22. Goldberg JF, Whiteside JE. **The association between substance abuse and antidepressant-induced mania in bipolar disorder: a preliminary study.** *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 791-795.
23. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, et al. **Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence.** *Bipolar disorders* 2002; 4:406-411
24. Sherwood Brown E, Suppes T, Adinoff B, Rajan Thomas N. **Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis?** *J Affect Disord.* 2001 Jul;65(2):105-15
25. Brown ES, Suppes T, Adinoff B, Thomas NR. **Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis?** *J Affective Disord* 2001; 65: 105–115.
26. Strakowski SMI, Bello MP, Fleck DE, Arndt S. **The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder.** *Biol Psychiatry* 2000; 48: 477–485.
27. Rosenblum, A., **The autonomy of mood disorders among cocaine-using methadone patients.** *Am. J. Drug Alcohol Abuse* (1999), 25(1), 67-80
28. Raimo EB, Schuckit MA. **Alcohol dependence and mood disorders.** *Addictive Behav* 1998;23:933-946.
29. Merikangas KR, Stevens DE, Fenton B, Stolar M, O'Malley S, Woods SW, et al. **Comorbidity and familial transmission of alcohol and anxiety disorders.** *Psychol Med* 1998; 28:773-788.
30. Blow FC, Barry KL, Boots Miller BJ, Copeland LA, McCormick R, Visnic S. **Longitudinal assessment of inpatient use and functioning of severe mental illness in veterans with and without co-occurring substance use disorders.** *J Psychiatry Res* 1998; 32:311-319.
31. Vollenweider, F.X., Maguire, R.P., Leenders, K.L., Mathys, K., Angst, J., 1998. **Effects of high amphetamine dose on mood and cerebral glucose metabolism in normal volunteers using positron emission tomography (PET).** *Psychiatry Res.* 83, 149– 162.
32. Chen, Y.R., Swann, A.C., Johnson, B.A., 1998. **Stability of diagnosis in bipolar disorder.** *J. Nerv. Ment. Dis.* 186, 17–23.

33. Brady KT, Sonne SC, Dansky BS, et al. **Carbamazepine in cocaine-dependent individuals with affective disorder. Presented at the 60<sup>th</sup> annual meeting of the College on Problems of Drug Dependence;** June 12-17, 1998; Scottsdale, Ariz.
34. Geller B, Cooper TB, Kaisun MA, et al. **Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:171-178.
35. Swann, A.C., 1997. **Manic-depressive illness and substance abuse.** *Psychiatr. Ann.* 27, 507–511.
36. Kessler, R.C., Nelson, C.B., McGonagle, K.A., Edlund, M.J., Frank, R.G., Leaf, P.J., 1996. **The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization.** *Am. J. Orthopsychiatry* 66, 17–31.
37. Baumann, M.H., Gendro, T.M., Becketts, K.M., Heningfield, J.E., Gorelick, D.A., Rothman, R.B., 1995. **Effects of intravenous cocaine on plasma cortisol and prolactin in human cocaine abusers.** *Biol. Psychiatry* 38, 751–755.
38. Heesch, C.M., Negus, B.H., Keffer, J.H., Snyder, R.W., Risser, R.C., Eichorn, E.J., 1995. **Effects of cocaine on cortisol secretion in humans.** *Am. J. Med. Sci.* 320, 61–64.
39. Peet, M., Peters, S., 1995. **Drug-induced mania.** *Drug Safety* 12, 146–153.
40. Brady KT, Sonne SC, Anton R, et al. **Valproate in the treatment of acute affective bipolar episodes complicated by substance abuse: a pilot study.** *J Clin Psychiatry* 1995;56:118-121.
41. Franco H, Galanter M, Castaneda R, Patterson J. **Combining behavioral and self-help approaches in the inpatient management of dually diagnosed patients.** *J Subst Abuse Treat* 1995;12:227–232.
42. Deroche, V., Marinelli, M., Maccari, S., Moal, M.L., Simon, H., Piazza, P.V., 1995. **Stress-induced sensitization and glucocorticoids I. Sensitization of dopamine-dependent locomotor effects of amphetamine and morphine depends on stress-induced corticosterone secretion.** *J. Neurosci.* 15, 7181–7188.
43. Extein IL, Gold MS. **Hypothesized models for psychiatric syndromes in alcohol and drug dependence.** *J Addict Dis* 1993; 12:29-43.
44. Piazza, P.V., Deroche, V., Deminie`re, J.M., Maccari, S., LeMoal, M., Simon, H., 1993. **Corticosterone in the range of stress-induced levels possesses reinforcing properties: implications for sensation-seeking behaviors.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 11738–11742.
45. Saphier, D., Welch, J.E., Farrar, G.E., Goeders, N.E., 1993. **Effects of intracerebro-ventricular and intrahypothalamic cocaine administration on adrenocortical secretion.** *Neuroendocrinology* 57, 54–62.
46. Nigam R, Schottenfeld R, Kosten TR. **Treatment of dual diagnosis patients: a relapse prevention group approach.** *J Subst Abuse Treat* 1992;9:305–309.
47. Rosen MI, Kosten T. **Cocaine-associated panic attacks in methadone-maintained patients.** *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992;18:57-62.
48. Levy, A.D., Li, Q., Kerr, J.E., Rittenhouse, P.A., Milonas, G., Cabrera, T.M., Battaglia, G., Alvarez Sanz, M.C., Van deKar, L.D., 1991. **Cocaine-induced elevation of plasma adrenocorticotrophic hormone and corticosterone is mediated by serotonergic neurons.** *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 259, 495–500.

49. Piazza, P.V., Maccari, S., Deminie`re, J.M., LeMoal, M., Morme`de, P., Simon, H., 1991. **Corticosterone levels determine individual vulnerability to amphetamine self-administration.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 2088–2092.
50. Mendelson, J.H., Mello, N.K., Teoh, S.K., Ellingboe, J., Cochin, J., 1989. **Cocaine effects on pulsatile secretion of anterior pituitary gonadal, and adrenal hormones.** J. Clin. Endocrinol. Metab. 69, 1256–1260.
51. Forman, L.J., Estilow, S., 1988. **Cocaine influences beta-endorphin levels and release.** Life Sci. 43, 309–315.
52. Moldow, R.L., Fischman, A.J., 1987. **Cocaine induced secretion of ACTH, beta-endorphin, and corticosterone.** Peptides 8, 819– 822.
53. Arana, G.W., Baldessarini, R.J., Ornstein, M., 1985. **The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry.** Arch. Gen. Psychiatry 42, 1193–1204.
54. Krauthammer, C., Klerman, G.L., 1978. **Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs.** Arch. Gen. Psychiatry 35, 1333–1339.