

# Diagnóstico e tratamento dos estados mistos

## Diagnosis and treatment of mixed states

Angela Schwartzmann<sup>a</sup> e Beny Lafer<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Psiquiatria do HC-FMUSP e Projeto de Assistência e Pesquisa em Transtorno Bipolar do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (PROMAN)

### Resumo

Estados mistos (EM) são descritos na literatura usando-se diferentes definições, o que resulta em diferentes descrições das características demográficas e clínicas do quadro, mas sempre como uma forma de transtorno bipolar de pior prognóstico e mais prevalente do que descrito no passado. O objetivo do artigo é apresentar estas diferentes definições e seu impacto no estudo dos estados mistos. O tratamento farmacológico será discutido.

**Descritores:** Estados mistos; Transtorno bipolar; Mania mista; Mania depressiva; Mania disfórica

### Abstract

Mixed States are described in the literature using based on different definitions resulting in different descriptions of the clinical and demographic characteristics, of these episodes, but although they are always asdeemed a severe form of Bipolar disorder with worse prognosis and more prevalent than previously described. The aim of this article is to present a review of these different definitions and their impact on the study of mixed states. Pharmacological treatment is also discussed.

**Keywords:** Mixed states; Bipolar disorder; Mixed mania; Depressive mania; Dysphoric mania

### Introdução

Mania e depressão são vistas como síndromes clínicas de polaridades opostas. Sabe-se, desde as observações feitas por Kraepelin,<sup>1</sup> que a associação de sintomas maníacos ou hipomaníacos a depressivos não era infreqüente, especialmente nos pacientes que apresentam quadros de TB considerados graves. Além disso, apresentam maior dificuldade no tratamento não só pela sintomatologia mista, como pela instabilidade de sua apresentação. Os estados mistos mais estudados na atualidade são as manias mistas, também denominadas de manias disfóricas, nas quais sintomas de depressão estão associados em maior ou menor grau a um quadro de mania ou hipomania. Além destas, a literatura de EM descreve as depressões mistas, caracterizadas por um quadro preponderantemente de depressão associado em um menor grau a sintomas de mania.

### Conceito

Kraepelin<sup>1</sup> definiu os EM como uma combinação de sintomas de mania e depressão em três domínios: humor, atividade e pensamento. Considerava que sua ocorrência se dava em estágios mais avançados da doença. Descreveu seis tipos de estados mistos, baseado nas várias combinações de polaridade destas três esferas ou domínios:

1. Depressão agitada
2. Depressão com fuga de idéias
3. Mania ansiosa-depressiva
4. Mania inibida
5. Mania improdutiva
6. Estupor maníaco

Campbell<sup>2</sup> descreve "a mudança constante e fluidez das emoções presente nestes quadros". Himmelhoch et al<sup>3</sup> descreve melhor os sintomas depressivos, maníacos e psicóticos.

Os critérios de pesquisa de Viena<sup>4</sup> definem os estados mistos estáveis (presença simultânea de sintomas de mania e depressão) e estados mistos instáveis (rápida oscilação de sintomas). Estes últimos correspondem ao conceito de ciclagem rápida estudado por Dunner et al<sup>5</sup> e Maj et al<sup>6</sup> Todos descreveram uma síndrome de rápida alternância de estados afetivos opostos, depressão ansiedade, hostilidade ou rápida mudança de inibição para agitação no comportamento, agressividade e sempre com alteração de sono.

Goodwin e Jamison<sup>7</sup> definem EM como a presença simultânea de qualquer número de sintomas depressivos e maníacos, salientando a alta prevalência destes.

O RDC (*Research Diagnostic Criteria*),<sup>8</sup> usado em grande número de pesquisas, define EM como um período onde sintomas maníacos, hipomaníacos e depressivos ocorrem simultaneamente, ou quando o indivíduo cicla rapidamente para um período de polaridade oposta.

O DSM-III-R<sup>9</sup> exige a presença de critérios completos para mania e depressão (exceto pela duração de duas semanas) simultaneamente ou que se alternem em dias, com sintomas de depressão proeminentes por pelo menos um dia.

A CID-10<sup>10</sup> define EM como a mistura ou rápida alternância de sintomas depressivos, maníacos e hipomaníacos, com sintomas proeminentes por pelo menos uma semana.

A definição de estados mistos pelo DSM -IV<sup>11</sup> é apresentada na Tabela 1.

**Tabela 1 - Critérios do DSM-IV para estados mistos**

Estados mistos caracterizam-se por um período de tempo (no mínimo uma semana) durante o qual são satisfeitos tanto critérios para episódio maníaco quanto para episódio depressivo maior quase todos os dias (critério A). O indivíduo apresenta uma rápida alternância de humor (tristeza, irritabilidade, euforia) acompanhada de sintomas de um episódio de mania e de um episódio depressivo.

A perturbação deve ser suficiente para causar prejuízo acentuado no funcionamento social, ocupacional ou exigir hospitalização, ou é marcada pela presença de aspectos psicóticos (critério B).

A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou condição médica geral (critério C).

FONTE: DSM-IV Adaptado

Na prática clínica é difícil encontrar-se as duas síndromes completas simultaneamente, por isso McElroy et al<sup>12</sup> definem mania mista ou disfórica nos critérios de Cincinatti, conforme Tabela 2.

**Tabela 2 - Critérios de Cincinatti para estados mistos<sup>12</sup>**

- A. Presença de síndrome maníaca pelo DSM-II-R.  
 B. Presença simultânea de pelo menos três sintomas depressivos ou dois, caso sejam sintomas comuns à mania e depressão (insônia, agitação psicomotora). Caso haja dois sintomas depressivos não comuns à mania, será feito diagnóstico de possível EM.  
 C. Sintomas maníacos e depressivos devem ocorrer ao mesmo tempo ou alternando em minutos.  
 D. Os sintomas depressivos e maníacos devem estar presentes simultaneamente por pelo menos 24 horas.

Perugi et al<sup>13</sup> definem EM de forma mais abrangente, enfatizando que os sintomas de polaridade oposta podem ocorrer simultaneamente ou de maneira flutuante.

O que se nota em todas estas tentativas de definir estados mistos é que seu conceito se torna mais ou menos abrangente segundo o período de duração dos sintomas, inclusão ou não de ciclagem rápida e o número mínimo de sintomas depressivos considerados.

As depressões mistas têm sido menos estudadas e não são contempladas especificamente em DSM-IV ou CID-10. O conceito deriva da Melancolia Involuntiva (Agitada) do século XIX e coincide com o conceito de depressão agitada de Kraepelin.<sup>1</sup> Koukopoulos et al<sup>14</sup> e Benazzi et al,<sup>15</sup> autores que vêm se dedicando ao estudo destes quadros, admitem que a presença de pelo menos dois sintomas de mania simultaneamente num episódio de depressão é suficiente para se definir a depressão agitada ou mista.

## Características clínicas e epidemiológicas

### 1. Mania mista

Em geral, mania mista é referida na literatura como um estado de mania grave, mais freqüentemente desenvolvida por mulheres e adolescentes, associada a suicídio, irritabilidade, sintomas psicóticos, abuso de substância, anormalidades neuropsiquiátricas, de curso crônico, evolução pobre a curto e longo prazo, resposta pobre a lítio e melhor a estabilizadores anticonvulsivantes e ECT e maior predisposição familiar para depressão.<sup>16,24</sup> Alguns pacientes mostram maior freqüência deste tipo de episódio que outros.

Prevalência: Na literatura são encontradas taxas de 5 a 70% dentro das manias.<sup>24</sup> McElroy et al<sup>12</sup> encontraram uma prevalência média de 31%. Portanto, é freqüente a associação de sintomas depressivos à mania no curso da doença.

Sexo: Mania mista ocorre mais em mulheres, especialmente quando o critério inclui maiores taxas de depressão.<sup>13,17-19</sup>

História familiar: O padrão misto de mania associa-se à história familiar de depressão, além do transtorno bipolar (TB), sugerindo uma hereditariedade dupla nos EM.<sup>19</sup> Estes dados não são consensuais na literatura.<sup>13,20-21</sup>

Idade de ocorrência: Kraepelin<sup>1</sup> observou que EM ocorriam tardiamente, o que representaria um agravamento do quadro. Dell'Osso et al<sup>20</sup> e Strakowski et al<sup>22</sup> confirmam este dado. Quanto ao início da doença, não há diferenças quando há ocorrência de EM ou mania pura na história dos pacientes.<sup>13,19,22</sup> McElroy et al<sup>23</sup> encontraram maior incidência de sintomatologia mista em adolescentes.

Sintomatologia, curso e prognóstico: A maior gravidade da doença de pacientes que apresentam EM é comprovada não só pela sintomatologia, como pela maior presença de comorbidades e pior prognóstico. Assim como Kraepelin observou, estudos mais recentes mostram um pior prognóstico e maior gravidade a curto e longo prazo, levando-se em conta a maior duração dos episódios, embora ocorram em menor número ao longo da doença.<sup>13,19-20,24-26</sup> Descrevem também pior recuperação dos episódios, maior duração da doença, maior presença de sintomas psicóticos, maior número de hospitalizações, resultados piores no tratamento, maiores taxas de comorbidades como transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do pânico, temperamento de base alterado, abuso de substâncias, uso de antidepressivos e estressor precedendo.<sup>13,17,19,24,31,38</sup> Parece que certos pacientes bipolares apresentam um padrão preponderantemente misto de doença: início da doença com um episódio misto prediz curso com predomínio deste tipo fenomenologia.<sup>19,20,24,27-29</sup> Sintomas psicóticos e irritabilidade parecem estar constantemente presentes em quadros de sintomatologia mista.<sup>7,16,24,29-33</sup> EMs associam-se a maiores taxas de impulsividade e suicidalidade (ideação, tentativas e ato suicida).<sup>34-37</sup> Portanto, a doença com este padrão apresenta maior morbidade e mortalidade.

A etiopatogenia deste quadro tem sido discutida por vários autores, entre eles Swann et al.<sup>39,26</sup> Ao estudarem atividade noradrenérgica, eixo hipotálamo-hipofisário, concluíram que EM são uma superposição da condição biológica da mania e da depressão. Estes dados nem sempre coincidem com trabalhos anteriores.

### 2. Depressão mista (DM)

Os estudos para depressões mistas são escassos: Himmelhoch et al<sup>3</sup> estudaram a depressão psicótica agitada, conceituando-a como depressão bipolar, associada a sintomas de mania ou hipomania e sintomas psicóticos.

Associa-se DM a temperamento hipertímico,<sup>17</sup> predominância de transtorno bipolar tipo II,<sup>15</sup> sintomas atípicos de depressão,<sup>15,41</sup> predominância no sexo feminino<sup>41</sup> e uso de antidepressivos.<sup>14</sup> Koukopoulos<sup>14</sup> considera que depressão mista é um EM por apresentar características comuns à mania mista, como resposta a tratamento, instabilidade do quadro, grande incidência no sexo feminino. Tandon et al<sup>40</sup> obtiveram achados bioquímicos diferentes para depressão mista dos descritos para mania mista.

**Tabela 3 - Critérios de Perugi para estados mistos<sup>13</sup>**

Estado de instabilidade emocional e/ou perplexidade onde os sintomas depressivos e maníacos aparecem simultaneamente ou de maneira flutuante.

- A. Manifestação de extremos opostos de pelo menos dois de cinco dos itens abaixo:
1. Humor (ansioso/ triste e/ou eufórico, irritável)
  2. Curso do pensamento (lentificado e/ou acelerado)
  3. Alterações sensoriais (depressivas e/ou expansivas)
  4. Movimentação (retardo e/ou aceleração).
- B. Pelo menos dois dos seguintes:
1. Ressonância afetiva aumentada ou labilidade de humor
  2. Baixo limiar para raiva/hostilidade, especialmente descontrolo de impulsos
  3. Mudança do comportamento sexual do habitual
  4. Alteração de sono marcante
  5. Variação diurna de pelo menos 1 sintoma do item (A)
- C. Relações interpessoais e respostas afetivas adequadas no período pré-mórbido ou interfásico.

### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial dos EMs é um ponto de muita dificuldade na prática clínica. Os principais são:

1. Depressão ansiosa: não se observa aceleração de pensamento ou aumento de libido.

2. Personalidade borderline: a labilidade de humor é comum às duas patologias, mas não se observa a ciclicidade do TB, assim como história pregressa de TB.

3. Depressão agitada, definida pelo RDC<sup>8</sup> como um quadro de depressão completo associado a sintomas de agitação psicomotora como manifestada por agitação dos membros inferiores ou tamborilar dos dedos. Não há aceleração de pensamento, aumento de libido ou aumento de atividades de risco.

4. Quadros de ciclagem rápida podem trazer dificuldade no diagnóstico e deve-se lembrar que podem estar presentes concomitantemente a EM. O DSM-IV<sup>11</sup> descreve ciclagem rápida como um especificador de curso, onde pelo menos quatro episódios distintos ocorrem no espaço de 12 meses. Kræmilinger e Post<sup>42</sup> definem ultra-rápida e ultra-ultra rápida (ultradian) ciclagem como cursos de TB com viradas que ocorrem em semanas, poucos dias, no 1º caso, até no prazo de 24 horas. A instabilidade destes quadros é o traço comum e deve ser a preocupação inicial do tratamento.

### Tratamento

A resposta a tratamentos tradicionalmente eficazes para mania aguda tem apresentado piores resultados para EM tanto a curto como em longo prazo.<sup>43-45</sup> O primeiro passo no tratamento de EM é a retirada de toda substância com efeito na elevação de humor.<sup>46</sup> O uso de associação de mais de um estabilizador de humor ou de um estabilizador e antipsicótico é mais eficaz que se feito isoladamente.<sup>45-48</sup>

#### 1. Lítio

EM é preditor de má resposta a lítio,<sup>43,46-47</sup> falhando no tratamento de sintomas maníacos e melhorando sintomas depressivos e cognitivos.<sup>27</sup> A má resposta não parece estar relacionada à gravidade do quadro, mas à presença de características mistas.<sup>43,45</sup>

#### 2. Anticonvulsivantes

Divalproato e ácido valpróico: A resposta ao divalproato não parece diferir na mania mista e clássica, com resposta muito superior ao placebo, o que não se relaciona à gravidade ou ao sexo, mas apenas à presença de sintomas depressivos.<sup>45,48</sup> Calabrese et al<sup>49</sup> relataram boa resposta profilática ao valproato.

Carbamazepina: taxas altas de disforia (irritabilidade) em EM foram relacionadas por Post e Uhde<sup>50</sup> à melhor resposta ao tratamento com carbamazepina, mas não de sintomas depressivos. Dilsaver et al<sup>51</sup> referem melhor resposta a sintomas depressivos quando associados a maníacos que quando isolados.

#### 3. Outros anticonvulsivantes

Não há estudos controlados para EMs com gabapentina, lamotrigina e topiramato para pacientes com diagnóstico de EM, apenas para mania.<sup>46,52-54</sup>

ECT: É um bom tratamento para episódio agudo.<sup>55,47,51</sup> Devanand et al,<sup>56</sup> comparando bipolares em mania versus depressão, versus EM, encontraram boa resposta nos três grupos, mas os pacientes em EM tiveram maior tempo de internação e necessitaram de maior número de aplicações que os deprimidos bipolares, achado discordante aos de Ciaparelli et al.<sup>57</sup>

Antipsicóticos: Os estudos nem sempre foram feitos exclusivamente com pacientes mistos, tratando-se de estudos de mania com ou sem sintomas depressivos.

\*Típicos: Foram muito usados em combinação com lítio ou isoladamente na mania aguda e EM. Segundo vários autores, o tratamento com esta classe de antipsicóticos reduz o tempo de

resposta aos sintomas maníacos.<sup>46,74</sup> Os efeitos colaterais extrapiramidais e discinesia tardia restringem seu uso.<sup>58-59</sup>

\*Atípicos:

Olanzapina: Seu uso isolado é eficaz em EM e mania pura, com redução do tempo de resposta a sintomas depressivos e maníacos.<sup>60-61</sup> Associações com lítio ou divalproato parecem ser mais eficazes que o uso destes dois últimos estabilizadores isoladamente, inclusive no longo prazo (seguimento de 49 semanas).<sup>60,62</sup> Se associado a dois estabilizadores cuja resposta foi parcial, oferece vantagens (lítio+valproato e lítio+carbamazepina).<sup>63</sup>

Risperidona: Os estudos incluem mania pura e mista, e os resultados não são especificados. Estudos em pacientes bipolares demonstram a eficácia do uso da risperidona em TB na mania, atuando em sintomas depressivos e maníacos.<sup>64-65</sup> Se associado a outros estabilizadores (lítio, carbamazepina, valproato), oferece vantagens ao tratar manias em geral.<sup>66-68</sup> Quando associado a lítio, tem ação comparável à associação lítio e haloperidol.<sup>64</sup>

Quetiapina e aripiprazol não foram estudados especificamente para EM, embora haja bons resultados no tratamento de mania pura.<sup>69,70-72</sup>

Clozapina: Suppes et al<sup>73</sup> relatam melhora de sintomatologia em estudo de seis casos de pacientes em EM.

### Conclusão

Estados mistos representam um quadro agudo dentro do transtorno bipolar de maior dificuldade no diagnóstico, com curso e prognóstico mais reservado e, portanto, maior dificuldade de tratamento. Quando não identificados, o uso de antidepressivos isoladamente agrava não só o episódio, com maior risco de suicídio, mas também o curso da doença. Deve-se investigar a história familiar e do paciente não só para presença de transtornos de humor como suicídio e transtornos psiquiátricos comórbidos. Sintomatologia mista nos pacientes que se queixam de depressão com humor irritável, aceleração de pensamento, aumento de energia e agressividade deve ser sempre investigada e tratada de forma específica. O correto esclarecimento da doença e suas formas mais graves, para o paciente, tem sido uma forma eficaz de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida desses indivíduos.<sup>74</sup>

### Referências

1. Kraepelin E. *Manic-depressive insanity and paranoia*. Trad. de Robert. M. Barclay. Edinburgh, E & S Livingstone; 1921.
2. Campbell JD. *Manic-depressive disease: clinical and psychiatric significance*. Philadelphia: JB Lippincott; 1953. apud Goodwin (7).
3. Himmelhoch JM, Coble P, Kupfer J, Ingenito J. *Agitated psychotic depression associated with hypomanic episode: a rare syndrome*. *Am J Psychiatry*. 1976;133:765-71. apud Koukopoulos (14).
4. Berner P, Gabriel E, Katsching H, Kieffer W, Koehler K, Lenz G, et al. *Diagnostic criteria for schizophrenia ad affective psychoses*. (World Psychiatry Association). Washington (DC): American Psychiatry Association; 1983.
5. Dunner DL, Patrick V, Fieve RR. *Rapid cycling manic depressive patients*. *Compr Psychiatry*. 1977;18:561-6.
6. Maj M, Magliano L, Pirozzi R, Marasco C, Guarnieri M. *Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder*. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1015-9.
7. Goodwin FK, Jamison, RK. *Manic-depressive illness*. New York, Oxford University Press; 1990.
8. Spitzer RL, Endicott J, Robbins E. *Research diagnostic criteria*. New York: Biometrics Research, Evaluation Section, New York State Psychiatry Institute; 1978.
9. Spitzer RL, Gibbon M, Skodol AE, Williams JBW, First MB. *DSM-III-R Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Revised Edition)*. 3rd ed. Washington (DC): American Psychiatry Press; 1987.

10. The ICD-10 Classification of Mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization; 1992.
11. Spitzer RL, Gibbon M, Skodol AE, Williams JBW, First MB. DSM-IV Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatry Press; 1994.
12. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry*. 1992;149:1633-44.
13. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Musettli, Paiano A, Quilici C, et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader european definition in 143 cases. *J Affect Disord*. 1999;43:169-80.
14. Koukopoulos A, Koukopoulos A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psych Clin of North Am*. 1999;22:547-67.
15. Benazzi F. Depressive mixed states: unipolar and bipolar II. *Eur Arch Psych Clin Neurosci*. 2000;250:249-53.
16. Ebert D, Loew T, Martus P. Dysphoric or mixed mania. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1907-8.
17. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Allilaire JF, et al. Gender, temperament, and clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord*. 1998;50:175-86.
18. Himmelhoch JM. Mixed states, manic -depressive illness, and the nature of mood. *Psych Clin of North Am*. 1979;2:449-59. apud Koukopoulos (14)
19. McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE Jr, Tugrul KL, West SA, Lonczak HS. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Compr Psychiatry*. 1995;36:187-94.
20. Dell'Osso L, Placidi GF, Nassi R, Freer P, Cassano JB, Akiskal HS. The manic depressive mixed states: Familial, temperamental and psychopathologic Characteristics in 108 female inpatients. *Eur Arch Psych Clin Neurosci*. 1991;240:234-9.
21. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Toni C, Madaro D. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients. *J Affect Disord*. 2001;67:105-14.
22. Strakowski SM, Tohen M, Stoll AC, Faedda GL, Goodwin DC. Comorbidity in mania at first hospitalization. *Am J Psychiatry*. 1992;149:544-56.
23. McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Keck PE Jr, McConville BJ. Phenomenology of adolescent and adult mania in hospitalized patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154:44-9.
24. Freeman M, McElroy SL. Clinical picture and etiologic models of mixed states. *Psych Clin of North Am*. 1999;22:535-46.
25. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a 5-year prospective follow up. *J Affect Disord*. 1993;181:243-5.
26. Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Linnoila M, Rosoff A, et al. Dysphoric mania. Clinical and biological correlates. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(4):353-8. apud Freeman (24)
27. Woods SW, Money R, Baker CB. Does the manic /mixed episode distinction in bipolar disorder patients run true overtime? *Am J Psychiatry*. 2001;158:1324-6.
28. Cassidy F, Carroll BJ. Seasonal variation of mixed and pure episodes of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2002;69:25-31.
29. Cassidy F, Ahearn E, Murry E, Forest K, Carroll BJ. Diagnosis of depressive symptoms of bipolar episode. *Psychol Medicine*. 2000;30:403-11.
30. Goldberg J F, Garo JL, Portera L, Leon AC, Kocsis JH. Qualitative differences in manic symptoms during mixed versus pure mania. *Compr Psychiatry*. 2000;41:237-41.
31. Dilsaver SC, Chen YR, Shoaib AM, Swann AC. Phenomenology of mania: evidence for distinct depressed , dysphoric and euphoric presentations. *Am J Psychiatry*. 1999;156:426-30.
32. Swann AC, Secunda SK, Katz MM, Croughan J, Bowden CL, Koslow SH, Berman N, et al. Specificity of mixed affective states: clinical comparison of dysphoric mania and agitated depression. *J Affect Disord*. 1993;28:81-9.
33. Cassidy F, Ahearn E, Murry E, Forest K, Carroll BJ. Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *J Affect Disord*. 1998;50:187-201.
34. Swann AC, Janicka PL, Calabrese JR, Bowden CL, Dilsaver SC, Morris DD, et al. Structure of mania: depressive, irritable and psychotic clusters with different retrospectively assessed course patterns of illness in randomized clinical trial participants. *J Affect Disord*. 2001;67:123-32.
35. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE Jr, McElroy SL, et al. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with suicide attempts in Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry*. 64: 506-15.
36. Oquendo MA, Waternaux C, Bordsky B, Parsons B, Haas EL, Malone KM, et al. Suicidal behavior in bipolar mood disorder: Clinical Characteristics of attempters and non attempters. *J Affect Disord*. 2000;59:107-17.
37. Strakowsky SM, McElroy SL, Keck PE Jr, West SA. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1996;153:674-6.
38. Dilsaver SC, Swann AC. Mixed mania: apparent induction by tricyclic antidepressant in five consecutively treated patients of bipolar depression. *Biol Psychiatry*. 1995;37:60-2.
39. Swann AC, Stokes PE, Secunda SK, Maas JW, Bowden CL, Berman N, et al. Depressive manic versus agitated depression: biogenic amine and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Biol Psychiatry*. 1994;35:803-13.
40. Tandon R, Channabasavanna SM, Greden JF. CSF biochemical correlates of mixed affective states. *Acta Psych Scand*. 1988;78:289-97. apud Swann (41).
41. Benazzi F. Atypical depression with hypomanic symptoms. *J Affect Disord*. 2001;65:179-83.
42. Krämlinger KG, Post MR. Ultra-rapid and ultradian cycling in bipolar affective illness. *Br J Psychiatry*. 1996;168:314-23.
43. Prien RF, Himmelhoch JM, Kupffer DJ. Treatment of mixed mania. *J Affect Disord*. 1988;15:9-15. apud Freeman (24).
44. Montgomery AS, Schatzberg AF, Guelfi JD, Kasper S, Nemeroff C, Swann A, et al. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2000;59(Suppl1):S39-S56.
45. Goldberg JF, Harrow M, Leon AC. Lithium treatment of bipolar affective disorders under naturalistic follow up conditions. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32:47-54.
46. Sachs GS. Decision tree for the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:35-40.
47. Dilsaver SC, Swann AC, Shoaib AM, Bowers TC, Halle MT. Depressive mania associated with nonresponse to antimanic agents. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1548-51.
48. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;54:37-42.
49. Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1990;147:431-4.
50. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res*. 1987;21:71-83. apud Freeman (24)
51. Dilsaver SC, Swann SC, Chen YW, Shoaib A, Joe B, Krajewski KJ, et al. Treatment of bipolar depression with carbamazepine: results of an open study. *Biol Psychiatry*. 1996;40:935-7.
52. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord*. 2000;2(3 PT 2):249-55.
53. Chengappa KN, Gherson S, Levine J. The evolving role of topiramate among other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001;3:215-32.
54. Chengappa KN, Rathore D, Levine J, Atzert R, Solai L, Parepally H, et al. Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania. *Bipolar Disord*. 1999;1:42-53.
55. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH, et al. Electroconvulsive treatment compared with lithium in management of manic states. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:727-32.
56. Devanand DP, Polanco P, Cruz R, Shah S, Paykina N, Singh K, Majors L. The efficacy of ECT in mixed affective states. *J ECT*. 2000;16:32-7.
57. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Tundo A, Pini S, Chiavacci MC, Di Sacco I, et al. Electroconvulsive therapy in medication nonresponsive patients with mixed mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:552-5.
58. Ghaemi SN. New treatments for bipolar disorder: the role of atypical neuroleptic agents. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(Suppl14):33-42.
59. Sachs GS, Thase ME. Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. *Biol Psychiatry*. 2000;48:573-81.

60. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry*. 1999;156:702-9.
61. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:841-9.
62. Baker RW, Tohen M, Fawcett J, Risser RC, Schuh LM, Brown E, et al. Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:132-7.
63. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:62-9.
64. Segal J, Berck M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21:176-8.
65. Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, Benabarre A, Reinares M, Martinez G, et al. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar disorder and schizoaffective disorders: results from 6-month multicenter, open study. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:818-25.
66. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1146-54.
67. Yatham LN. Risperidone add to mood stabilizers in acute and continuation treatment of mania. *Proceedings of the 7th World Congress of Biological Psychiatry*; 2001.
68. Vieta E, Gastro C, Colom F, Martinez A, Otero A, Vallejo J. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:172-4.
69. Reinstein MJ, Bar MA, Ginsberg LL. Quetiapine fumarate and risperidone in outpatients with psychotic disorders. *Proceedings of the 152nd Annual Meeting of American Psychiatry Association*; 1999.
70. Purdon SE, Malla A, Labelle A, Litt. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26:137-49.
71. Zarate CA, Rothschild A, Fletcher KE, Madrid A, Zapatel J. Clinical predictors of acute response with quetiapine in psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:185-9.
72. Jody D, Ronald M, Keck P, Saha A, Iwamoto T, Tourkodimitris S, Archibald D. 33rd Collegium International Neuropsychopharmacologic Congress. Aripiprazole in treatment of mania. Montreal; 2002.
73. Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry*. 1992;32:270-80.
74. Collom F, Vieta F, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psych*. 2003 april; 60(4):402-7.

---

### Correspondência

Angela Schwartzmann

Projeto de Assistência e Pesquisa em Transtorno Bipolar (PROMAN) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Rua Ovidio Pires de Campos, 785  
05403-010 São Paulo, SP  
E-mail: schwangela@yahoo.com.br

---